

REAL ACADEMIA DE INGENIERÍA

RETOS Y OPORTUNIDADES
DE LA INVESTIGACIÓN TRANSDISCIPLINAR
REFLEXIÓN SOBRE EL PAPEL DE LA MECÁNICA
DE MATERIALES EN BIOMEDICINA

DISCURSO DEL ACADÉMICO ELECTO

EXCMO. SR. D. MANUEL DOBLARÉ CASTELLANO

LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN PÚBLICA
EL DÍA 17 DE JUNIO DE 2008

Y CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO

EXCMO. SR. D. ENRIQUE ALARCÓN ÁLVAREZ



ZARAGOZA MMVIII

RETOS Y OPORTUNIDADES
DE LA INVESTIGACIÓN TRANSDISCIPLINAR
REFLEXIÓN SOBRE EL PAPEL DE LA MECÁNICA
DE MATERIALES EN BIOMEDICINA

REAL ACADEMIA DE INGENIERÍA

RETOS Y OPORTUNIDADES
DE LA INVESTIGACIÓN TRANSDISCIPLINAR
REFLEXIÓN SOBRE EL PAPEL DE LA MECÁNICA
DE MATERIALES EN BIOMEDICINA

DISCURSO DEL ACADÉMICO ELECTO

EXCMO. SR. D. MANUEL DOBLARÉ CASTELLANO

LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN PÚBLICA
EL DÍA 17 JUNIO DE 2008

Y CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO

EXCMO. SR. D. ENRIQUE ALARCÓN ÁLVAREZ



ZARAGOZA MMVIII

Editado por la Real Academia de Ingeniería

© 2008, Real Academia de Ingeniería

© 2008 del texto, Manuel Doblaré Castellano y Enrique Alarcón Álvarez

ISBN: 978-84-95662-52-1

Depósito legal: M-29.029-2008

Impreso en España

ÍNDICE

PREFACIO	7
I. INTRODUCCIÓN	11
II. REDUCCIONISMO, HOLISMO Y TRANSDISCIPLINARIEDAD	15
II.1. La Ciencia en la nueva Sociedad del Conocimiento	15
II.2. Reduccionismo, holismo y transdisciplinariedad	19
II.3. El modelado matemático. Una herramienta transdisciplinar	21
III. BIOMECÁNICA TISULAR. EL MOVIMIENTO DE LA VIDA	27
III.1. Ingeniería Biomédica. Nuevas aplicaciones de viejos principios	27
III.2. Breve historia de la Ingeniería Biomédica	31
III.4. Biomecánica tisular	38
IV. MECANOBIOLOGÍA. EL “TACTO” Y “OIDO” DE LAS CÉLULAS	47
IV.1. Mecanobiología. Concepto y aplicaciones	47
IV.2. Remodelación ósea	54
IV.3. Consolidación ósea	62
IV.4. Mecanotaxis celular	69
V. BIOMIMÉTICA E INGENIERÍA TISULAR. IMITANDO A LA NATURALEZA ..	77
V.1. Biomimética. Concepto y aplicaciones	77
V.2. Ingeniería de tejidos	79
VI. CONCLUSIONES Y COMENTARIOS ADICIONALES	87
VII. AGRADECIMIENTOS	91
VIII. REFERENCIAS	94
CONTESTACIÓN	101

PREFACIO

El ingeniero ideal es una mezcla... No es un científico, no es un matemático, no es un sociólogo ni un escritor, pero debe usar el conocimiento y técnicas de algunas o de todas estas disciplinas para resolver problemas prácticos.

N. W. Dougherty, 1955

Es para mí un honor inmerecido el comparecer ante ustedes en este acto de toma de posesión como académico de número de la Real Academia de Ingeniería, que sólo puedo entender como reconocimiento al creciente papel que la Ingeniería Biomédica y, en particular la Biomecánica, está adquiriendo en nuestra común profesión. Con ello se acrecienta el todavía reducido grupo de compañeros académicos, que han dedicado parte de su vida a la fascinante tarea de entender algo mejor la interacción del *bios* griego con su entorno.

Mis primeras palabras han de ser, por tanto, de agradecimiento profundo al claustro de académicos que tuvo a bien aceptar la propuesta de algunos de sus miembros quienes, fruto seguramente de reflexiones similares a la anterior, consideraron conveniente mi pertenencia a ella. Espero ser digno de este privilegio. Para ello no me faltará entusiasmo, ni ahorraré esfuerzo y dedicación.

Es también tradicional en estos actos dedicar unas palabras, por parte del recipiendario, al recuerdo de quién le precedió como depositario de la medalla que recibe. El Reglamento de la Academia establece que ha de otorgarse la medalla vacante durante un más largo período. En mi caso, ésta corresponde a la número sesenta, la última en la ordenación de las mismas, que ha estado sin asignar algo más de diez años. Muchísimo tiempo en el aceleradísimo mundo actual, donde la memoria, fuertemente exigida por la acumulación incesante de información, nos obliga a reservarla para los momentos y personas que han marcado nuestro devenir, individual o colectivo. Tal es el caso, sin duda, del académico D.

Ángel Ramos Fernández, mi antecesor en la medalla número sesenta. No tuve la fortuna de conocerle personalmente, pero, como consecuencia del, inicialmente obligado y finalmente gratificante, deber de glosar su trayectoria profesional, he podido apreciar la tremenda influencia que su figura ha tenido en la investigación y el desarrollo disciplinario de la Ingeniería de Montes en nuestro país.

El profesor Ángel Ramos nació en Nalda (La Rioja) en 1926. Pronto se trasladó a Santander, donde vivió su infancia y juventud. Su padre, Abel, farmacéutico y naturalista, fue catedrático de Historia Natural, y su hermano, Francisco, biólogo, lo fue de Ciencias Naturales. Este ambiente familiar contribuyó, sin duda, a su elección vocacional. Se licenció en Ingeniería de Montes en 1951, consiguiendo el doctorado en la misma disciplina en 1963.

Tras un breve lapso de tiempo, en el que trabajó como funcionario del Cuerpo de Ingenieros de Montes, crea con otros amigos la empresa Ant-hos, pionera en España en la restauración ambiental y paisajística. Mientras tanto, su segunda vocación, la docente, lo mantiene en contacto con la E.T.S. de Ingenieros de Montes de Madrid, donde en 1971 obtiene la cátedra de Proyectos y donde se mantendrá hasta su jubilación en 1992, pasando a continuación a profesor emérito, y falleciendo en enero de 1998. Como consecuencia de su intensa actividad, y en la componente docente-investigadora más tradicional, el Dr. Ángel Ramos fue autor de ciento veinte libros y artículos en revistas científicas, director de un centenar de trabajos de investigación y cerca de cincuenta tesis doctorales.

Aún más importante fue su papel como introductor en España de la componente ambiental en los estudios de planificación física. Hablar de defensa del medio ambiente no era fácil en la sociedad y en los entornos profesional, técnico y corporativo de los años sesenta. La aceptación actual de tal concepto se interpretaba entonces como obstruccionismo al progreso tecnológico. Ello le costó al Dr. Ramos no pocas incomprendimientos y desafectos que, sin embargo, no le apartaron de su convencimiento sobre la necesidad de incluir los aspectos ambientales y las bases ecológicas en la gestión forestal. Conceptos tales como calidad, capacidad, fragilidad, vulnerabilidad y naturalidad, aplicados al territorio, fueron ya propuestos en sus primeros trabajos. Ello supuso un cambio trascendental en el planeamiento del suelo, con la dificultad añadida de la inexistencia,

por entonces, de una cartografía digitalizada, ni de mapas temáticos comarcales y regionales.

El académico Ángel Ramos también dio consistencia teórica y metodológica a la planificación física. Sus aportaciones a la creación de índices cuantitativos territoriales, a las técnicas para el manejo estadístico de datos, asimismo territorializados, a los métodos para el análisis de precedencias en la toma de decisiones, o a la sensibilidad y robustez de las clasificaciones basadas en datos ordinales y cualitativos, fueron reconocidas internacionalmente. Obras dirigidas por él, como *Planificación física y ecología: modelos y métodos*, o *Guía para la elaboración de estudios del medio físico. Contenido y metodología*, continúan siendo obras de referencia en la materia.

También inició los estudios de impacto ambiental de planes y proyectos en los primeros setenta, cuando estaban todavía muy lejanas las normativas legales de las que hoy disponemos. Junto con el profesor Norman Lee, de la Universidad de Manchester, fundó el Centro Español para la Evaluación del Impacto Ambiental, parte de la red europea correspondiente. En 1990 fue elegido académico de número de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. *¿Por qué la Conservación de la Naturaleza?* fue el título que eligió para su discurso de ingreso. Es éste un texto fundamental que aborda problemas considerados hoy día esenciales, tales como las relaciones hombre-naturaleza, la influencia del hombre en el medio, o la relación entre progreso y conservación entre otros.

En su obra *Diccionario de la Naturaleza* consiguió reunir, con más de un centenar de colaboradores, más de 4.000 voces, muchas de ellas novedosas. También participó en el grupo de la Real Academia de Ciencias que trabajó en la tercera edición del *Vocabulario científico técnico* que llegó a definir más de 60.000 acepciones.

En 1994, coincidiendo con la creación de la Real Academia de la Ingeniería, fue elegido Académico fundador de la misma, en la que colaboró en la medida de sus disminuidas posibilidades.

Durante todos estos años el Profesor Ángel Ramos recibió innumerables premios y distinciones. Entre ellos podríamos citar su elección como

vocal del Patronato de la Biblioteca Nacional, en 1997, o su elección como colaborador en distintos programas de la UNESCO como el *Programa Biológico Internacional* o el *Programa Hombre y Biosfera*. Asimismo, es también de resaltar su pertenencia a los Comités Editoriales de las revistas *Landscape and Urban Planning* y *Landscape Ecology* o su elección el año 1977 como Montañés del Año por el Ateneo de Santander.

Para todos los que lo conocieron, algunos de los cuales han tenido la amabilidad de acercarme a su persona, lo que quiero agradecer profundamente desde esta tribuna, además de ingeniero señero, Ángel Ramos fue un profesional riguroso y perseverante, un intelectual inquieto y coherente, que disponía de una cultura extensa y variada, un lenguaje preciso y austero y una rapidez de cálculo que sorprendía.

Como parece que él solía decir, “no me veo con merecimientos suficientes y proporcionados” para ocupar la medalla que dejó una personalidad como la suya, aunque, sin duda, su ejemplo me ayudará en el intento de conseguirlos.

I. INTRODUCCIÓN

La mente científica es suficientemente ágil y versátil para captar la similitud de las cosas y, al mismo tiempo, permanente y fuerte para discernir las sutiles diferencias entre ellas; dotada por la naturaleza con el deseo por la búsqueda, la paciencia para dudar, aficionada a la meditación, lenta para afirmar, lista para reconsiderar, cuidadosa para ordenar, sin aceptar sin más lo nuevo, ni admirar lo antiguo y odiando cualquier tipo de falsedad.

Francis Bacon

Lo más habitual en este tipo de discursos es que se centren, o bien en uno de los ámbitos de investigación en los que el recipiendario se encuentra más implicado o, alternativamente, en una revisión del cuerpo disciplinario al que ha estado dedicada su vida investigadora o, finalmente, en un ensayo relacionado con su visión personal sobre algún tema de calado en la Sociedad, Ciencia o Técnica actuales. Después de un período de intensas dudas, decidí centrarme en la primera posibilidad, pero con algunas incursiones en las otras dos. Para ello, trataré en las páginas siguientes de destacar algunos elementos relacionados con la importancia y aplicaciones de la Mecánica de Materiales en Biomedicina, y en particular, algunas aportaciones relacionadas con el comportamiento funcional de tejidos biológicos, que ha constituido gran parte de mi trabajo en los últimos años.

El segundo elemento a comentar en esta Introducción se refiere al título de la ponencia. Trato con él de destacar el carácter de encrucijada disciplinaria de la Biomedicina actual, si bien en las páginas siguientes me centraré tan sólo en algunos de los caminos que en ella confluyen. En concreto, se refieren éstos a los citados en el subtítulo y que, curiosamente, ambos se inician con la letra “M”: Mecánica y Materiales, mientras que un tercero, también con comienzo en “M” es la Medicina que forma parte del calificativo Biomédica. Otras dos “Ms” no se encuentran en el subtítulo, pero sí constituyen una parte esencial de mi vida profesional: el Modelado Matemático. Todos estos términos serán objeto preferente de esta presentación.

Un tercer condicionante se refiere al nivel de erudición y de detalle formal. Se supone que se ha de exigir rigor a una obra escrita de carácter científico. Pero, al mismo tiempo, se ha de ser consciente de que la mayoría de la audiencia no es especialista en el tema y espera un discurso ameno y, quizás incluso, aprender algo útil o interesante. Por todo ello, y de nuevo siguiendo el mismo esquema de decisión ecléctico, he intentado separar algo más de lo habitual la versión escrita de la oral. La primera la he planteado con una profundidad algo mayor; con referencias múltiples a trabajos propios o ajenos en los que se pueden encontrar las ecuaciones y desarrollos específicos de los que aquí tan sólo se dan algunos apuntes. En la segunda, sin embargo, intentaré ser más divulgativo que erudito, aunque procurando dejar clara la complejidad de los temas comentados, tanto desde el punto de vista físico como de los problemas matemáticos inherentes a su formulación y resolución numérica. A pesar de este intento, los especialistas encontrarán esta última versión poco rigurosa, mientras que los que no lo son la seguirán entendiendo como tediosa y detallista. A los primeros les recomendaría que leyeran el documento escrito y las referencias de su interés, y a los segundos, simplemente les pido perdón de antemano, esperando que las secciones más divulgativas sean un bálsamo efectivo para la erupción que suele causarnos la petulancia científica de la que, créanme, he tratado de huir en todo momento.

En concreto, y tras este apartado introductorio, he creído pertinente hacer una breve reflexión sobre la situación de la investigación en la sociedad desarrollada actual. Trataré de resaltar especialmente los nuevos paradigmas que, a entender de muchos y del mío propio, están llevando a nuevos esquemas colaborativos, más abiertos, con bordes entre disciplinas cada vez más difusos, y con dificultades crecientes para la identificación de las profesiones tradicionales. Aprovecharé también este hecho para hacer una breve referencia a la importancia del concepto de transdisciplinariedad, y me detendré brevemente en uno de los elementos del lenguaje común transdisciplinar como es la simulación computacional, que se ha constituido en un componente imprescindible del método científico. A continuación, y yendo de lo general a lo particular, hablaré de Ingeniería Biomédica y, más en particular, de Biomecánica. Un ámbito de trabajo de tremendo crecimiento y mayor potencial que, sin embargo, está todavía muy insuficientemente cubierto en nuestro país. Intentaré demostrar que, en este caso y tal como se entiende, la Ingeniería Biomédica es, so-

bre todo, ingeniería, con los mismos principios y metodologías que cualquier otra rama ingenieril, aunque con aplicación en un ámbito que impone sus particularidades, exigencias y conocimientos propios. En esta sección se hace especial énfasis en la Biomecánica Tisular, mostrándose varios ejemplos relacionados con el modelado de tejidos y órganos y con la planificación preoperatoria.

El apartado siguiente se dedica a presentar la Mecanobiología en cuanto a concepto, objeto, metodología de trabajo y aplicaciones principales, con especial énfasis en su modelado. Aunque por limitaciones de espacio no se ha incluido ningún desarrollo matemático, se hace referencia a algunos trabajos propios donde se plantea una formulación general que acopla distintos procesos celulares con las variables mecánicas (deformación, tensión) que influyen en los mismos. Seguidamente, esta formulación se particulariza a procesos biológicos de gran importancia, donde el papel de la regulación mecánica es especialmente relevante. Tal es el caso de la adaptación del tejido óseo, la regeneración de fracturas asimismo óseas y la mecanotaxis celular que, obviamente, aquí tan sólo se esbozan.

Esta relación, tan intensa en los últimos años, de la Ingeniería con la Biología, unida a los tremendos avances en el control celular y de la estructura, composición y función de los tejidos biológicos, están dando paso a nuevas ideas sobre los materiales del futuro, con características propias de tales tejidos, como la autorreparación o la adaptabilidad al entorno. Y ello con materiales puramente artificiales o con compuestos híbridos artificial-biológico. Su desarrollo es el objetivo de un nuevo ámbito disciplinario denominado Biomimética. Si nos centramos en las aplicaciones biomédicas, el objetivo sería conseguir un mayor control sobre la fabricación y modificación de los propios tejidos biológicos, con propiedades alteradas o combinadas con las de materiales diseñados artificialmente. Ello será posible en un futuro cercano¹, mediante el uso de la Nanotecnología, que parece será capaz, por fin, de romper definitivamente la barrera entre lo natural y lo artificial, entre lo vivo y lo inerte. La sección cinco se dedica a desglosar un primer boceto de este futuro y, en particular, de una aplicación específica como es la Ingeniería Tisular.

Concluye la parte formal de este discurso con algunas reflexiones sobre mi visión de la Ingeniería en este contexto, planteadas desde mi propia

vivencia personal, finalizando con algún consejo cariñoso a aquellos quienes, aunque con una edad mucho más joven, tienen la misma motivación e ilusión por conocer y entender que todavía hoy mantengo.

II. REDUCCIONISMO, HOLISMO Y TRANSDISCIPLINARIEDAD

La investigación disciplinar trata, como mucho, un único y mismo nivel de Realidad; más aún, en la mayoría de los casos, trata solamente de fragmentos de un nivel de Realidad. Por el contrario, la transdisciplinar trata de las dinámicas engendradas por varios niveles de Realidad al mismo tiempo. ...

Aunque no es una nueva disciplina o superdisciplina, la investigación transdisciplinar se nutre de la disciplinar, mientras que, al contrario, la investigación disciplinar se ve clarificada por el conocimiento transdisciplinar en una forma nueva y fértil. En este sentido, las investigaciones disciplinar y transdisciplinar no son antagónicas, sino complementarias.

Basarab Nicolescu

II.1. La Ciencia en la nueva Sociedad del Conocimiento

“Hoy el futuro ya no es como fue”, según una conocida frase, al parecer de autoría *graffiti*. Y no lo es porque la brusca ruptura de valores y relaciones sociales, junto al explosivo desarrollo y progresiva extensión de la tecnología y avances científicos, están configurando cambios en los ámbitos económico-laboral, socio-político, o de la moral y costumbres, tan importantes, que muchos filósofos y ensayistas actuales identifican este momento con los albores de una discontinuidad de la Historia que afectará a la esencia misma de la Humanidad tal como se ha conocido, y que pueden compararse, al menos, con la consolidación de los asentamientos urbanos [Bynum, 1998].

Se han acuñado distintos términos, como postindustrial, postmoderna o del conocimiento, para describir esta nueva sociedad, caracterizada por la integración mundial de la actividad económica, la importancia de la información y de las comunicaciones y, sobre todo, por el creciente valor del conocimiento estructurado [Bueno, 2003]. Otro elemento de singular importancia es el creciente desarrollo de formas de creación de riqueza que no se pueden entender, única ni principalmente, a partir de los factores tradicionales de producción (capital, tierra y trabajo), sino que son



Figura 1. Clonación. Nuevos problemas socioculturales derivados de los avances científicos.

consecuencia de la capacidad para generar, acumular, usar y difundir conocimientos y tecnologías.

Los números no dejan lugar a dudas. Mediante la adopción de nuevos esquemas de medición, el Banco Mundial ha calculado que los 29 países de la OCDE que, en el año del informe, concentraban el 80% de la riqueza total del planeta, deben su bienestar en un 67% al capital intelectual (educación, investigación científica, tecnología, sistemas de información), en un 17% a su capital natural (materias primas) y en un 16% a su capital productivo (maquinaria, infraestructuras) [Ávalos, 1999]. El reconocimiento de esta realidad ha conducido en los países más desarrollados a fuertes inversiones en investigación y promoción de la innovación, siendo particularmente destacable la consolidación progresiva de un sector económico emergente, independiente, rentable por sí mismo y de muy alto valor añadido, constituido por agentes que “fabrican” y venden conocimiento.

Nunca como hasta ahora ha sido demandada tanta formación durante tanto tiempo, ni tan fuerte la presión para la generación y difusión de nuevos saberes. La transferencia a la sociedad de los avances científicos, la divulgación de los descubrimientos más básicos y, sobre todo, la universalización de la educación, han hecho, hablando siempre de países desarrollados, que la Ciencia esté en el mejor momento de la Historia por la intensidad, variedad y trascendencia social de sus resultados (figura 1).



Figura 2. Los “cuatro elementos” de Empédocles de Agrigento: tierra, fuego, agua y aire, identifican cuatro áreas esenciales de investigación actual: Materiales, Energía, Biociencias y Tecnologías de la Información.

Además, estos cambios afectan simultáneamente a todas las grandes áreas científicas (figura 2). La materia, tal como la naturaleza nos la ha dado, ya no es inmutable como lo era, salvo en condiciones extremas, hasta hace muy poco. La manipulación a nivel atómico que permiten las nuevas nanotecnologías favorecerá, no sólo la aparición de las nanomáquinas o nanorrobots que la literatura y cinematografía de ficción científica han impreso en nuestras mentes, sino algo más importante como la fabricación de materiales desconocidos y la conexión, por fin, entre lo biológico y lo artificial.

La Humanidad ha soñado siempre con la disponibilidad de fuentes de energía ubicua e inagotable. La resolución final del problema de la fusión como fuente madre, limpia, barata y universalmente disponible, junto a la mejora en la explotación de las otras fuentes renovables y el almacenamiento eficiente de la misma, nos hace albergar esperanzas de que en pocos decenios pudiéramos llegar a cumplir ese sueño.

Un tercer ámbito en el que los avances actuales permiten aventurar escenarios hasta hace poco impensables y que, como los anteriores,

supondrán un nuevo concepto de desarrollo humano, corresponde a las biociencias. Genética controlada y desaparición de enfermedades hereditarias; reposición y regeneración de tejidos y órganos, que contendrían el deterioro casi hasta la muerte; fármacos con control local, especializado y reducido sobre actividades celulares específicas, son algunos de los objetivos de la investigación actual que nos permiten preguntarnos sobre la posibilidad real de la inmortalidad por primera vez en la Historia.

Una cuarta área decisiva se identifica con la generación, tratamiento y acceso a la información. Aunque muchos crean que el avance en este terreno ha sido el más importante en el último medio siglo, mi opinión personal es que no fue así. Sí es cierto que se ha avanzado significativamente en la capacidad de almacenamiento, tratamiento bruto y acceso a la misma, pero poco todavía en su formalización teórica, en su disección detallada e inteligente, en su aprovechamiento más allá del cerebro que la posee y aún menos en el entendimiento de cómo ese cerebro la forjó. Este último aspecto entra de lleno en el ámbito de la inteligencia, de la conciencia, en definitiva de la propia esencia del ser humano. Lejos todavía pero quizás no fuera completamente de nuestras posibilidades.

Esta visión excesivamente optimista, se ve, sin embargo, compensada por la gran cantidad de retos a los que se enfrenta la Humanidad actual. Entre ellos, la necesaria compatibilidad entre desarrollo y sostenibilidad, garantizando la provisión de energía, agua, aire y alimentos, manteniendo al mismo tiempo la biodiversidad y la estabilidad del planeta; el incremento de la esperanza de vida y la mejora de las condiciones sanitarias; la progresiva reducción de las diferencias socio-económicas; la conquista progresiva del espacio exterior; el acceso ubicuo a la información; un mucho mayor conocimiento y aprovechamiento del potencial del cerebro humano; o un mejor y más positivo control de las relaciones socio-económicas. Son éstos tan sólo algunos de estos retos que demandan de la contribución integrada de muchas áreas científicas², que en ellos se imbrican y vivifican mutuamente. Es precisamente en el contexto de estos retos y aplicaciones de gran envergadura en los que interaccionan grupos de muy distinta especialización y de gran complejidad organizativa y tecnológica, donde están apareciendo los conocimientos que marcarán el futuro de nuestra Sociedad.

II.2. Reduccionismo, holismo y transdisciplinariedad

Esta colaboración entre disciplinas y expertos no ha sido, sin embargo, el caso habitual en la Historia de la Ciencia. En la tarde del 7 de mayo de 1959, el Dr. Charles Percy Snow entró en el prestigioso Senado de la Universidad de Cambridge para impartir la conferencia titulada *Las dos Culturas y la Revolución Científica*, que desencadenó, para su propia sorpresa, una de las discusiones más intensas del siglo XX entre científicos y humanistas. La razón fue la reflexión de Snow sobre las malinterpretaciones que él indicó existían entre las dos comunidades principales, productoras de conocimiento en la ciencia moderna, los intelectuales literarios y los científicos naturalistas. Snow, científico de profesión y escritor de vocación, sostuvo que las dos culturas tenían una curiosa y distorsionada imagen de la otra, basada en profundas incomprensiones mutuas y que sus actitudes eran tan diferentes que, incluso a nivel emocional, no se podían encontrar muchas bases comunes. Snow consideraba esta situación como completamente destructiva, por lo que la reducción de la separación entre ambas culturas, no sólo era para él una necesidad en el sentido intelectual, sino también en el más práctico [Snow, 2000].

Desde entonces, el número de comunidades científicas se ha multiplicado. Las dos culturas originales han pasado a cuatro, con las ciencias sociales y tecnológicas con sus propias y distintivas culturas, separadas hasta cierto punto de las correspondientes a las humanidades y las ciencias básicas. Más importante aún, estas cuatro culturas madre se han dividido en numerosas ramas especializadas, que se han incrementado exponencialmente en las últimas décadas. Ocho mil quinientos treinta campos de conocimiento fueron reconocidos en un estudio realizado en 1992, como resultado de una especialización creciente y superposición de dominios. Estas especialidades crean, a su vez, sus propias subculturas que presionan de nuevo sobre la global de la que forman parte, comprometiendo su unidad. Una disciplina está pues compuesta por multitud de microentornos donde se producen la mayoría de las interacciones profesionales. Una de las razones principales de este singular “big bang disciplinar” (y la consiguiente ruptura en la comunicación científica) es la lógica, predominantemente reduccionista, que la Ciencia adoptó desde los comienzos del método científico. En esta lógica, la referencia básica es la hipótesis clásica de Newton de que la dinámica de cualquier sistema complejo puede en-

tenderse mediante el estudio de las propiedades de sus partes. Una vez que se conocen las partes, se puede derivar la dinámica del conjunto. El reto está entonces en identificar los componentes específicos del sistema. En general, los científicos han tenido tanto éxito en la aplicación de este método que, en lugar de revertir el proceso y observar cómo sus descubrimientos se ajustan a la totalidad, han continuado profundizando más y más en sus respectivas especialidades, estrechando cada vez más el objetivo de su investigación [Henagulph, 2000].

La aproximación holista, por el contrario, ve la relación entre el todo y las partes de forma más simétrica. Su principal hipótesis es que las propiedades de las partes contribuyen a nuestro entendimiento del todo, pero éste sólo puede alcanzarse de forma completa a través de la dinámica del conjunto. La investigación holista se centra pues en las relaciones entre los componentes, es decir, en su interconectividad, interdependencias e interacciones. En la visión holista, el todo es más o diferente que la suma de las partes. Consecuentemente, la descomposición de sistemas complejos en sus componentes individuales mediante el método reduccionista es solamente una primera aproximación a la verdad y, aunque con ello se pueden obtener muchos datos útiles, no es suficiente desde el punto de vista del holismo.

En los últimos años los fundamentos teóricos del holismo se han establecido de forma mucho más rigurosa y convincente. Los denominados *Niveles de Realidad* de Nicolescu [Nicolescu, 1998], y su clara distinción con los niveles de organización; el concepto de *holón* propuesto por Arthur Koestler; la importancia creciente del *comportamiento y propiedades emergentes*, cuya realidad constatada representa un reto difícil de resolver para el reduccionismo estándar; o la nueva lógica de la *inclusión del intermedio* y el *Principio Antagónico* de Lupasco son algunos de los hitos conceptuales en esta dirección [Henagulph, 2000].

Además de la aparición de la emergencia en distintos niveles de *Realidad*, las últimas décadas han visto la aparición del caos, la complejidad y las ciencias no-lineales. Estos nuevos paradigmas nos han convencido definitivamente de la imposibilidad de describir y controlar la Naturaleza en términos simples. Ésta es mucho más compleja de lo que imaginábamos, por lo que demanda asimismo un pensamiento complejo, tal como plantea Ed-

gar Morin en un ensayo, en el que reclama una reformulación radical en nuestra organización del conocimiento [Morin, 1977].

Los medios para abordar este reto no se encuentran, sin embargo, en la aproximación interdisciplinar en la que diferentes disciplinas convergen pero no interaccionan. Se necesita una perspectiva más amplia. La respuesta se encuentra en la dimensión transdisciplinar, donde se sobrepasa el mero análisis en paralelo y relación débil entre disciplinas para dialogar con un mismo lenguaje. La transdisciplinariedad se distingue de la interdisciplinariedad precisamente en el uso de ese metalenguaje, que permite un nivel de compartición de conocimiento y puntos de vista mucho más intenso, generando un nuevo espacio intelectual completo. Obviamente, para ello es absolutamente necesario sobrepasar las limitaciones asociadas al lenguaje científico clásico, así como las diferencias de tradición, cultura y metodología.

La transdisciplinariedad examina un particular tema de interés sin una estrategia disciplinar particular y previa. Es el tema en sí a observar y no la tradición intelectual del observador el que determina la aproximación. En este sentido, reduccionismo y holismo no son contradictorios. Uno se centra en las propiedades de las partes y el otro en las relaciones entre ellas. Enfoques por tanto suplementarios y no conflictivos, incluyendo y no excluyentes.

II.3. El modelado matemático. Una herramienta transdisciplinar

Uno de los elementos de ese lenguaje común transdisciplinar, al menos en el ámbito de las ciencias naturales, es el asociado a los elementos más básicos del método científico y, por supuesto, a su traducción en símbolos matemáticos. Sin embargo, y curiosamente, el lenguaje matemático que debería ser la seña más clara de unidad y compartición de lenguajes científicos, se ha convertido, de nuevo como consecuencia de la excesiva especialización, más en un elemento separador que conector. Es muy difícil hacerse comprender entre dos disciplinas cuyas necesidades matemáticas son diferentes y cuyos acervos y simbología derivados lo son también.

En los últimos años, un elemento nuevo está ayudando a derribar estas barreras de forma progresiva. Se refiere a la simulación computacional de

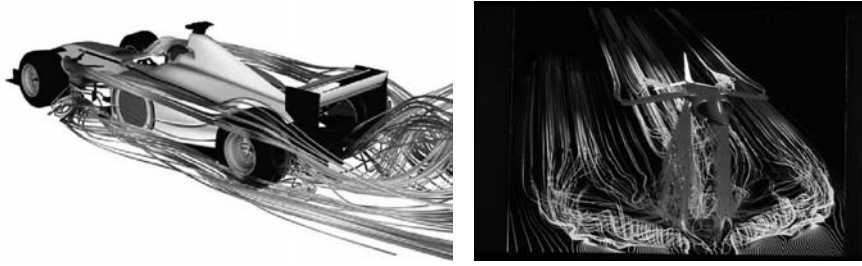


Figura 3. Ejemplo de resultados de simulación mediante fluidodinámica computacional (CFD). a) diseño aerodinámico de un monoplaza de fórmula 1; b) avión de despegue y aterrizaje vertical.

procesos complejos. Es muy difícil hacer entender a un lego las ecuaciones que rigen la dinámica de fluidos, sin embargo, muchos de los fenómenos derivados de su resolución y, consecuentemente, de su aplicación a problemas reales, se explican de forma mucho más simple mediante un programa avanzado de dinámica de fluidos computacional (figura 3). Ello posibilita el acercamiento de especialistas y usuarios de forma más rápida y eficiente. Quizás no sea ya tan necesario, en la dimensión transdisciplinar, el aprendizaje de los símbolos matemáticos, sino de las limitaciones de las hipótesis, de las aproximaciones efectuadas y del rango de validez de los resultados.

Parece finalmente asumido que la ciencia computacional se ha configurado, por derecho propio, como el tercer paradigma metodológico [Kelly, 1998]. Ello ha llevado, tal como ocurrió en los albores de la física experimental, a interesantes y fructíferas discusiones, referentes a la validez, limitaciones y corrección formal de este nuevo esquema y, en particular, sobre la forma correcta de modelar.

La literatura sobre modelos revela una sorprendente falta de acuerdo respecto de lo que exactamente se debe entender por esta palabra, al menos con respecto a su utilización en Ciencia. Pero no solamente dicho vocablo, sino toda una serie de términos asociados, como simulación, precisión, validación o verificación, se utilizan en una gran variedad de acepciones dependiendo del contexto. En concreto, el diccionario de la RAE define *modelo* en su acepción cuarta como un “esquema teórico, generalmente en forma matemática, de un sistema o de una realidad compleja, como la evolución económica de un país, que se elabora para facilitar su comprensión y el estudio de su comportamiento....”.

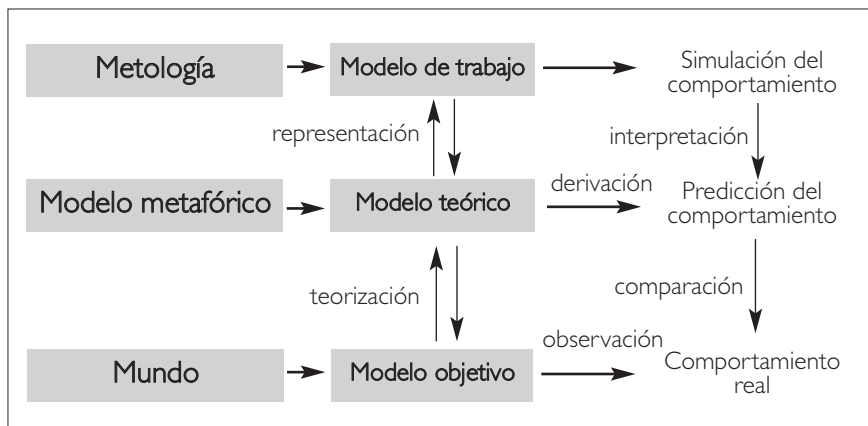


Figura 4. Naturaleza del modelado según Webb.

La naturaleza del modelado puede entenderse mejor a partir de la figura 4 [Webb, 1999], donde se identifica el sistema a modelar (*modelo objetivo*) mediante la selección de una parte del mundo físico cuyo comportamiento específico queremos explicar, predecir o reproducir. Para ello, teorizamos una serie de hipótesis (*modelo teórico*), de las cuales intentamos derivar predicciones acerca de tal comportamiento. Este esquema puede estar más o menos basado en el conocimiento de éste u otros sistemas similares (*modelos metafóricos*), de forma que a partir de todo ello podemos construir simulaciones (*modelos de trabajo*) utilizando una metodología concreta. Con ello obtendremos un comportamiento simulado que interpretamos a partir de las hipótesis establecidas y que esperamos se corresponda con el real del sistema a modelar.

Uno de los ámbitos donde más rápidamente comenzaron a utilizarse las técnicas de modelado y su consiguiente implementación en ordenador fue la Ingeniería Mecánica, y en concreto, la Mecánica de Sólidos y Estructural (véase [Franca, 2004] para una completa revisión). Es precisamente en este campo, el modelado computacional y simulación de problemas de Mecánica de Sólidos y Materiales donde se ha desarrollado gran parte de mis veinticinco años de investigación, desde mis primeros pasos en Ingeniería Sísmica en Sevilla y Madrid, hasta la optimización de formas, el modelado en Mecánica de Fractura, la dinámica no lineal de estructuras y mecanismos o el comportamiento plástico de materiales entre otros varios campos de aplicación.

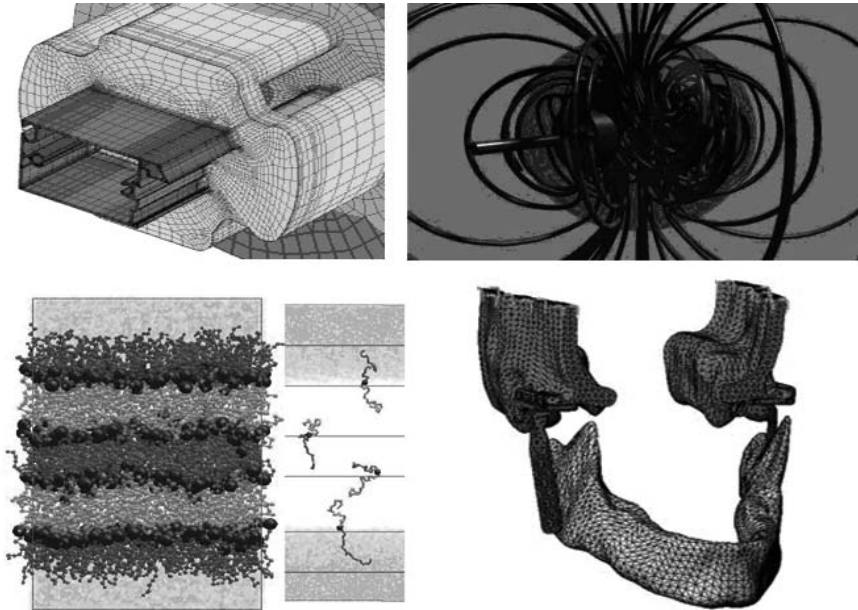


Figura 5. Aplicaciones de resultados de simulación en a) procesos de fabricación; b) materiales funcionales; c) nanoestructuras y d) tejidos biológicos.

En este mismo ámbito de la Mecánica de Sólidos, y siguiendo las conclusiones de la reunión europea celebrada en Geesthacht (Alemania) en mayo de 2002 sobre los retos futuros del modelado de materiales, podemos agrupar éstos en cuatro áreas diferentes (figura 5):

- Materiales estructurales, con especial incidencia en los procesos de fabricación (conformado, uniones, tratamiento superficial) y su relación con las propiedades finales; en la interacción micro-meso-macro; la degradación durante el servicio funcional (cambios microestructurales, corrosión, fluencia, iniciación y propagación de grietas) y el fallo final (fractura, deformaciones inaceptables).
- Materiales funcionales, incluyendo el modelado de semiconductores, superconductores, piezocerámicas, materiales magnéticos, etc.
- Nanomateriales, teniendo en cuenta las interacciones atómicas y moleculares y la relación entre la nano y microestructura con las propiedades macroscópicas.
- Tejidos biológicos, con énfasis en la interacción entre procesos biológicos, bioquímicos y mecánicos y entre los tejidos biológicos y los biomateriales implantados.

Todas estas aplicaciones exigen una fortísima demanda computacional, derivada de la necesidad de considerar varias escalas espaciales y temporales, campos físicos acoplados, un altísimo número de grados de libertad, fuertes no-linealidades y una tremenda variabilidad de los parámetros relevantes. Constituyen pues éstos algunos de los retos de este siglo para el modelado computacional, para los que será necesario el desarrollo de nuevas metodologías experimentales y campañas de validación específicamente diseñadas, así como nuevos avances en las tecnologías numéricas e informáticas, además de, obviamente, en los conocimientos físicos y matemáticos específicos.

El resto de este trabajo va a referirse al último de los retos citados, el del modelado funcional de tejidos y órganos, donde se ha focalizado mi investigación en los últimos ocho años. Durante este tiempo he tenido la oportunidad de observar la belleza y complejidad del comportamiento de estos materiales, constatar que prácticamente todos los componentes de la Mecánica de Sólidos tienen aplicación en este ámbito y, sobre todo, la dificultad que supone aprender una nueva terminología, sumergirse en nuevos conceptos ó trasladar las bases científicas de un campo a otro y, finalmente, lo enriquecedor del intercambio de ideas y enfoques con colegas de muy distintas extracciones; en conclusión, las dificultades y enorme retorno personal de la investigación transdisciplinar.

III. BIOMECÁNICA TISULAR. EL MOVIMIENTO DE LA VIDA

*En cada interacción con la Naturaleza,
uno recibe mucho más de lo que busca.*
Anónimo

III.1. Ingeniería Biomédica. Nuevas aplicaciones de viejos principios

Hace aproximadamente diez años que un colega y hoy amigo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, el Dr. Daniel Palanca, vino a consultarme sobre la posibilidad de estudiar mediante modelos computacionales el comportamiento funcional de distintos tipos de fijaciones para fracturas de pelvis. Tras un ligero, demasiado ligero y atrevido por ignorante, estudio del problema y la afortunada selección de un proyectando fin de carrera, le di la contestación que cambiaría mi vida profesional: “naturalmente que es posible”.

La verdad es que a la luz de lo que para mí entonces era el problema, no veía una mayor dificultad. Sólo una nueva aplicación, similar a problemas ya analizados previamente en nuestro grupo: un caso de contacto entre dos sólidos (los fragmentos fracturados de la pelvis), conectados por una estructura simple (el fijador), constituida por un material elástico lineal homogéneo e isótropo como el acero inoxidable. Pronto empezamos a darnos cuenta de las diferencias con nuestro esquema habitual de trabajo. No había obviamente planos de la pelvis sino cortes tomográficos. Las propiedades del hueso dependían de su tipo y localización. Las cargas y las condiciones de apoyo son muy diferentes según la persona, la posición, etc. La solución a tanta indeterminación y falta de datos fue la típica de un ingeniero: dar resultados lo mejores posible con los datos disponibles. Así hicimos tras un pequeño calvario de reconstrucción casi manual de la geometría y de múltiples aproximaciones que, finalmente, dieron lugar a nuestra primera publicación en Bio-

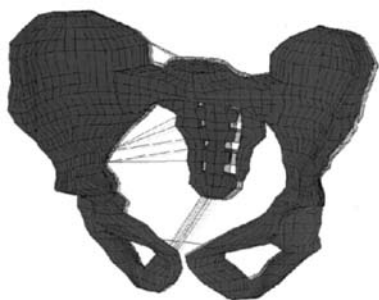


Figura 6. Malla de elementos finitos y desplazamiento de una fractura transforaminal tratada con placa sinfisaria.

mecánica, conjunta con nuestros colegas médicos [García-Aznar, 2000] (figura 6).

El reto resultó, sin embargo, demasiado atrayente como para ignorarlo, así que, como buenos analistas (reduccionistas), empezamos a identificar y separar los problemas. Era obvio que algunos de ellos eran herramientales como la reconstrucción del modelo geomé-

trico a partir de imágenes médicas, que incluía la detección de los distintos tejidos en tales imágenes, la reconstrucción tridimensional de la geometría de cada componente y el mallado de cada uno de ellos, además de sus conexiones. Todos ellos son problemas de intensísima investigación en la actualidad, pero más cercanos a la informática y tratamiento de imágenes que a nuestra experiencia de ingenieros mecánicos. El segundo problema tenía que ver con el comportamiento de los tejidos, en particular del óseo, como materiales estructurales. Finalmente, la evaluación de las cargas y condiciones de contorno para cada paciente, aunque posible, exige unas instalaciones de ensayo de las que entonces no disponíamos.

Por todo ello, la primera mejora de los modelos planteados para la pelvis, y posteriores demandas de nuestros amigos del Hospital Clínico sobre otros tipos de fijación para fracturas del fémur proximal, se centraron en la mejora del modelo de comportamiento del tejido óseo. Primero distinguiendo entre hueso cortical y esponjoso, pero inmediatamente reconociendo que estábamos en presencia de un material nuevo, capaz de adaptar sus propiedades al entorno cambiante en el que desarrolla su función. Esto último fue el origen, no sólo de la primera tesis realizada en nuestro grupo en Biomecánica [Doblaré, 2000], sino la constatación de que no podríamos avanzar en esta nueva línea de investigación sin colaborar, de forma permanente, con colegas de otras disciplinas y sin entender su lenguaje, conceptos básicos y problemas esenciales, redefinidos eso sí a la luz de nuestro propio conocimiento y lenguaje. Estábamos pasando, sin reflexionar sobre ello, de una metodología multidisciplinar a otra trans-

disciplinar. Las consecuencias han sido dramáticas en cuanto a esfuerzo y concepción de nuestro grupo que hoy incorpora, además de los habituales ingenieros, físicos y matemáticos, a biólogos, bioquímicos y distintos especialistas en Medicina.

Pero volvamos por un momento la vista algunos decenios atrás, cuando la Bioingeniería o Ingeniería Biomédica aparece en el horizonte disciplinar. Entendida en sentido amplio, ésta aplica los principios y métodos de la ingeniería a la comprensión, definición y resolución de problemas en Biología y Medicina. Es evidente entonces su fuerte carácter multidisciplinar, incorporando aspectos relacionados con la electrónica, informática, materiales, mecánica, comunicaciones, química, etc., además de las ciencias de la vida. No es pues de extrañar que las subdisciplinas dentro de la Bioingeniería se suelen establecer en relación con otros campos de la ingeniería, más arraigados históricamente, y cuyas herramientas y conceptos nutren el campo de aplicación biomédico específico. Así, la Ingeniería Química se asocia con la bioquímica celular y molecular; los biomateriales y la estructura de los tejidos biológicos; la Ingeniería Eléctrica y Electrónica con la bioelectricidad, tratamiento de bioseñales, la instrumentación médica, el control de sistemas biológicos y la captación de imágenes médicas; la Ingeniería Mecánica con la biomecánica, el biotransporte, la hemodinámica y el comportamiento estructural de tejidos y sistemas biológicos; la Óptica con la óptica médica, imagen e instrumentación; la Informática con el tratamiento de imágenes y de datos y la ayuda a la toma de decisiones. A estos ejemplos se pueden añadir muchos más de otras ramas de la propia Ingeniería, Físico-Química y Matemáticas.

Además, es indudable que el enorme avance que ha experimentado la Medicina durante la segunda mitad del siglo XX no habría sido posible sin la aportación concurrente de avanzadas tecnologías que han permitido el desarrollo de nuevas soluciones a problemas médicos. Ello hace que éste sea uno de los sectores industriales de mayor crecimiento en la economía mundial³. A ello hay que unir el incuestionable peso económico⁴ y social del sector salud que afecta potencialmente a todos los ciudadanos, si bien tiene una singular incidencia en los sectores de población que requieren una atención especial, como las personas mayores (cerca de 7 millones de españoles tienen más de 65 años) y las discapacitadas (más de 3,5 millones de personas en España).

Todo ello ha conllevado que la demanda de profesionales e investigación relacionados con la concepción y diseño, fabricación, evaluación y certificación, comercialización, instalación, calibración y reparación, modificación y adiestramiento en el uso de equipos e instrumentos médicos, así como con otras tecnologías relacionadas con el tratamiento y diagnóstico por imagen, distintas implantologías, la sustitución, reparación y regeneración tisular; y, finalmente, con las nuevas técnicas de diagnóstico y terapias basadas en nanotecnologías, se encuentren en un momento de gran crecimiento. Un estudio estadístico para la predicción de la posible oferta de empleo en Estados Unidos en el año 2050 demuestra que la Bioingeniería será una de las áreas con mayor demanda [Levy, 1996]. La Academia Nacional de Ingeniería Americana estima que, en el momento actual, existen más de 40.000 ingenieros biomédicos trabajando en varias áreas relacionadas con las tecnologías de la salud.

En cuanto a aplicaciones, los resultados derivados de la Ingeniería Biomédica van desde los primeros dispositivos como plataformas para calzado, dientes y fijaciones de fracturas de madera, y una inmensa variedad de instrumental médico, hasta las modernas maravillas que incluyen los marcapasos, máquinas sustitutivas del corazón-pulmón y diálisis, tecnologías de imagen de múltiples tipos, nanosensores, órganos artificiales, implantes y prótesis avanzadas, dentro de un sin fin más de opciones.

Algunas de las líneas de trabajo más en boga actualmente son:

- Aplicaciones de la ingeniería de sistemas a problemas biológicos (fisiología, modelado, simulación y control).
- Detección, medida y monitorización de señales fisiológicas (biosensores e instrumentación biomédica).
- Dispositivos para la sustitución o aumento de las funciones del cuerpo humano mediante órganos artificiales (figura 7).
- Informática médica e inteligencia artificial (análisis computacional de datos derivados de pacientes y sistemas de apoyo a la decisión).
- Imagen médica (presentación de detalles anatómicos y funciones fisiológicas).
- Hemodinámica y circulación intra y extracorporal.
- Diseño de prótesis, implantes, ortesis, fijaciones y evaluación quirúrgica.
- Mejora del rendimiento deportivo y de pacientes con anomalías del movimiento.

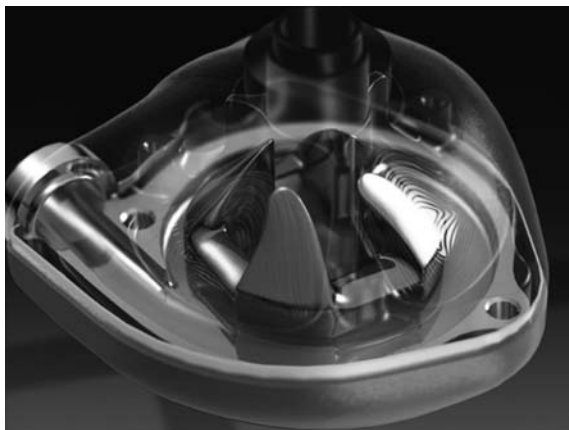


Figura 7. Corazón artificial.

Finalmente, también se podría hablar de otros aspectos de igual o mayor importancia, pero algo más alejados del campo tradicional de la Ingeniería como son la Bioquímica, la Biotecnología Ambiental, la Terapia Celular y molecular o la Ingeniería Genética entre otros muchos.

III.2. Breve historia de la Ingeniería Biomédica

En su sentido más amplio, la Ingeniería Biomédica ha estado con nosotros por siglos y quizás por milenios. En el año 2000, arqueólogos alemanes descubrieron en Tebas una momia egipcia de 3.000 años de antigüedad con una prótesis de madera atada a un pie haciendo las veces de primer dedo. Investigaciones posteriores permitieron inferir, a partir del desgaste de la parte inferior de la misma, que se trataba de la prótesis funcional más antigua que se conoce. Desde este primer ejemplo hasta casi nuestros días, cuando aparecen la electricidad y el magnetismo con todas sus ramas y derivaciones, no es de extrañar que la historia de la Ingeniería Biomédica se pueda identificar con la de la Biomecánica ya que, aunque implícitamente, la Mecánica fue durante muchísimos siglos la única ingeniería disponible.

Así, los textos más antiguos que contienen conceptos que hoy día podrían entenderse como “de Biomecánica” son probablemente el clásico griego *De las partes de los animales* de Aristóteles (384-322 a.C.) y el libro chino *Nei Jing* (o *Internal Classic*) que se transmitió junto a las enseñanzas de Con-

fucio. Aristóteles, por ejemplo, presentó una descripción de la anatomía y de la función de los órganos internos. Su análisis del movimiento de la uretra para transportar la orina desde el riñón hasta la vejiga es realmente encomiable. Sin embargo, cometió el error de considerar el corazón como un órgano respiratorio, probablemente debido a que nunca llegó a ver sangre en su interior ya que realizaba las autopsias en cuerpos fallecidos en guerras varios días tras la muerte. Aristóteles también escribió el libro *Del movimiento de los animales*, donde aparecen secciones de animales y del ser humano describiendo el proceso de andar. *Nei Jing* trata de la circulación en el hombre y establece que las venas son el lugar donde se retiene la sangre, proviniendo toda ella del corazón y circulando siempre sin parar.

Otros científicos más modernos han contribuido también a aspectos particulares relacionados con esta misma disciplina. Leonardo da Vinci (1452-1519) se puede considerar como el primer científico biomecánico. Sus observaciones del movimiento humano cumplían sorprendentemente la tercera ley de Newton. Además, trató temas como el grado de locomoción, el efecto de correr en contra del viento, la proyección del centro de gravedad sobre la base de apoyo, el proceso de caminar y otros (figura 8a).

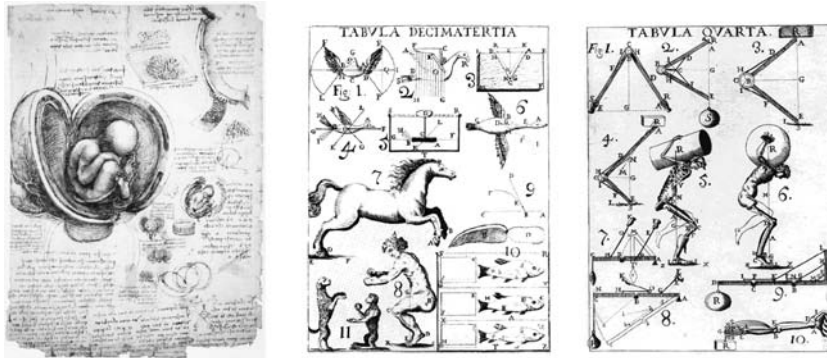


Figura 8. Dibujos de Leonardo da Vinci de un feto humano y páginas de *De Motu Animalium* de Giovanni Borelli.

Galileo Galilei (1564-1642), quien estudió Medicina antes de llegar a ser un famoso físico, descubrió la constancia del período del péndulo y la utilizó para medir el pulso sanguíneo. Inventó el termoscopio y fue también el primero en diseñar un microscopio en el sentido moderno en 1609. Fue

también Galileo quien estableció que las matemáticas son la herramienta esencial para la ciencia, sin las cuales la naturaleza no se puede entender apropiadamente, planteando las bases de la Mecánica Racional tal como hoy se entiende. Miguel Servet (1511-1553), el gran investigador aragonés, no suficientemente reconocido, planteó el principio de la circulación pulmonar. Fue sin embargo, William Harvey (1578-1658), quien siguiendo los trabajos de Servet, descubrió en 1615, y publicó su demostración en 1628, la circulación sanguínea mayor; basándose tan sólo en razonamientos lógicos, es decir, sin la utilización de microscopio y sin la posibilidad de ver los capilares sanguíneos. La parte esencial de la demostración de Harvey fue consecuencia de la aplicación del principio de medida de Galileo, estableciendo que el funcionamiento del corazón implicaba la circulación sanguínea. Otro compañero de Galileo, Santorio (1561-1636), profesor de Medicina en Padua, utilizó el mismo método de medida de Galileo para comparar el peso del cuerpo humano en diferentes instantes de tiempo y en diversas posiciones. Los descubrimientos de Galileo, Santorio y Harvey imprimieron un importante empuje al intento de explicar procesos vitales en términos mecánicos.

Giovanni Alfonso Borelli (1608-1679), eminente matemático y astrónomo, amigo de Galileo y Malpighi, se encargó de clarificar el movimiento de los músculos y la dinámica del cuerpo. Estudió el vuelo de los pájaros y el movimiento de los peces bajo el agua, así como el funcionamiento del corazón y de los intestinos en su obra póstuma *De motu animalium* (figuras 8b, c).

Robert Boyle (1627-1691) estudió el pulmón y argumentó la función del aire disuelto en el agua en la respiración de los peces. Leonhard Euler (1707-1783) escribió un primer trabajo referente a la propagación de ondas de pulso a través de las arterias. Thomas Young (1773-1829) estudió la formación de la voz humana a través de las vibraciones, relacionando éstas con la elasticidad de los materiales. Jean Poiseuille (1797-1869) determinó la relación flujo-presión en el interior de un tubo. Su más importante aportación fue la de establecer la condición de “no-deslizamiento” como la condición de contorno más apropiada entre un fluido viscoso y una pared sólida. Su relación empírica, conocida como ley de Poiseuille, se utiliza con bastante asiduidad en cardiología. En 1816, la timidez impidió al médico francés René Laennec (1781-1826) situar su oreja cerca del

pecho de una paciente, por lo que enrolló un periódico y oyó su respiración a través de él, despertando la idea de su futura invención, el hoy día ubicuo estetoscopio.

Guillaume Wertheim (1815-1861), un destacado pero poco conocido experimentalista, fue el primero en medir las propiedades mecánicas de la mayoría de los tejidos, incluyendo huesos, músculos, arterias, y nervios humanos, para lo que tuvo en cuenta la dependencia de la edad y el sexo. De hecho, muchos de los valores que obtuvo todavía se encuentran en textos médicos más de ciento cincuenta años desde su publicación en 1847 [Wertheim, 1847].

Desde entonces, muchos otros científicos han contribuido al avance de la Biomecánica que se ha ido configurando y especializando en múltiples campos de aplicación, siendo prácticamente imposible citar a todos ellos. Baste entonces representarlos en la figura del científico chino-estadounidense Y.C. Fung (1919-), considerado el iniciador de la Biomecánica moderna [Fung, 1993]. Las raíces de la Ingeniería Biomédica actual se hunden en los primeros desarrollos de la electrofisiología, que se originaron hace aproximadamente 200 años. Un hito en esta disciplina ocurrió en 1848 cuando DuBois-Reymond (1818-1896) publicó el texto de título *Ueber die tierische Elektrizitat*. Un contemporáneo de DuBois-Reymond, Hermann von Helmholtz, (1821-1894), conocido también como “el padre de la Bioingeniería”, hizo amplias contribuciones en los campos de la Óptica, Acústica, Termodinámica, Electrodinámica, Fisiología y Medicina. En concreto, aplicó parte de sus descubrimientos al estudio de la visión, la transferencia de sonidos y el tono de voz e identificó la resistencia del tejido muscular y nervioso a la corriente eléctrica directa. Etienne Jules Marey (1830-1904) destacó por sus importantes investigaciones en el campo de la cinemática del aparato locomotor. Fue el primer científico que construyó aparatos de medida para el estudio del movimiento humano, desarrolló una primera plataforma de fuerza donde se podían visualizar las fuerzas entre el pie y el suelo y fue el primero en utilizar la fotografía en el estudio del movimiento humano.

En 1895, Wilhelm Roëntgen (1845-1923) descubrió accidentalmente lo que un tubo de rayos catódicos podía hacer sobre una pieza de papel recubierta de platinocianuro de bario, incluso cuando el papel se en-



Figura 9. Uno de los primeros aparatos de rayos X y moderno escáner de tomografía axial computerizada.

contraba en una habitación distinta del tubo. Roëntgen supuso que el tubo debía de emitir algún tipo de rayos penetrantes que él denominó rayos “X”, por desconocidos. Este hecho desencadenó un gran interés por las propiedades de penetración y destrucción de los tejidos por los rayos X, una línea de investigación que se fue extendiendo y concretando en múltiples otros campos y aplicaciones y que ha dado lugar a las modernísimas tecnologías de captación de imágenes médicas como la Tomografía Axial Computerizada (TAC), La Resonancia Magnética (RMN), la Difusión Tensorial (DTI) o la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), eliminando virtualmente la necesidad de la cirugía exploratoria (figura 9).

La Ingeniería Biomédica, como combinación única de la ingeniería, medicina y ciencia, emergió a principios del siglo XX. Entre la primera y segunda guerras mundiales, un cierto número de departamentos comenzaron investigaciones en biofísica. Sólo uno de ellos ofrecía una cierta formación formal: el Oswalt Institute for Physics in Medicine, fundado en 1921 en Frankfurt, Alemania y precedente del futuro Max Planck Institute for Biophysics. El fundador del Instituto, Friedrich Dessauer (1881-1963), fue pionero en el estudio de los efectos biológicos de la radiación ionizante. El Oswalt Institute y la Universidad de Frankfurt pronto establecieron conexiones formales que condujeron al primer programa de doctorado en biofísica en 1940. Los temas de investigación incluían los efectos de los rayos X y las propiedades eléctricas de los tejidos entre otros.

Después de la Segunda Guerra Mundial comenzaron a formarse distintos comités administrativos alrededor de la combinación de áreas de

ingeniería, medicina y biología. Apareció inicialmente una sociedad de biofísica en Alemania en 1943. Cinco años más tarde, se celebró la primera conferencia sobre esta temática en Estados Unidos auspiciada por el Institute of Radio Engineers, el American Institute for Electrical Engineering, y la Instrument Society of America. Fue un encuentro con sólo 20 presentaciones y una audiencia inferior a 100 personas. Las primeras diez conferencias dedicaron su atención preferentemente a las radiaciones ionizantes y sus implicaciones. Las temáticas se fueron extendiendo junto a la audiencia. El tema de la conferencia de 1958, *Computadores en Medicina y Biología*, recopiló 70 artículos y más de 300 participantes. En 1961, la conferencia había alcanzado un número de inscritos superior a 3.000.

En 1963, la AIEE y el IRE se unieron para formar el Institute of Electrical and Electronics Engineering, siendo esencial la contribución del comité técnico para Ingeniería Biomédica. El Grupo Profesional de Electrónica Médica del IRE pasó a ser el Grupo Profesional del IEEE sobre Ingeniería Biomédica (PGBME). En 1968, se forma la Americal Society of Biomedical Engineering para "promover el incremento del conocimiento en esta disciplina y su utilización". Inicialmente, los miembros de la sociedad fueron 171 fundadores y 89 asociados. En este momento son más de 1.200 profesionales y otros 1.600 estudiantes asociados.

A principios de los años 60, el National Institute of Health (NIH) americano tomó tres decisiones importantes para apoyar la Ingeniería Biomédica. Primero, se creó un comité de programa para evaluar un posible programa formativo en ese ámbito. Seguidamente lanzó un programa de becas y, finalmente, estableció dos primeros centros de formación en biofísica. Los primeros programas académicos comenzaron a tomar forma a finales de los 50. Cuatro universidades: la Johns Hopkins University, la University of Pennsylvania, la University of Rochester y la Drexel University fueron las primeras que consiguieron becas para formación en Ingeniería Biomédica por parte del NIH. Durante las décadas 60 y 70 muchas otras universidades empezaron a impartir dichos estudios ante la creciente demanda de profesionales y el consiguiente apoyo financiero del NIH. En 1982, el número de universidades con estos estudios ascendía a 171. En la actualidad, este número se ha incrementado a más de 200, repartidas aproximadamente a partes iguales entre las que ofrecen úni-

camente estudios de máster y de doctorado y las que imparten también los de grado.

En Europa los estudios de Ingeniería Biomédica se iniciaron a principios de la década de los 70. Paulatinamente fueron implantados en todos los países desarrollados, frecuentemente como enseñanzas que cubrían los tres ciclos universitarios convencionales. Actualmente, son muy escasos los países desarrollados que no disponen de estudios de Ingeniería Biomédica. Uno de ellos es España, donde tan sólo cuatro universidades ofrecen hoy día másters y estudios de doctorado en Ingeniería Biomédica, pero todavía no existe ningún título de grado.

Un hito importante en el desarrollo internacional de la Ingeniería Biomédica tuvo lugar en el año 2000, cuando el Presidente Clinton firmó el decreto de creación del National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB) dentro del NIH. De acuerdo con la página web del NIBIB, su misión es “mejorar la salud promoviendo descubrimientos fundamentales, diseños y desarrollo, así como la traslación y asesoría sobre las capacidades tecnológicas”. El Instituto coordina los programas de imagen biomédica y bioingeniería de otras agencias e institutos del NIH, tratando de apoyar la investigación en dichas áreas con potencial de aplicación biomédica y facilita la transferencia de tales tecnologías a aplicaciones en el campo médico.

En España, una iniciativa muy similar condujo en noviembre de 2006 a la creación, por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo, a través del Instituto de Salud Carlos III, del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, formado en la actualidad por 49 grupos del país, seleccionados por paneles internacionales y cuyos ámbitos de trabajo recorren el diagnóstico avanzado y multimodal, la telemedicina e instrumentación inteligente, la ingeniería tisular e implantología, la liberación de fármacos, los nanobiosensores o la captación mejorada de imágenes médicas mediante el uso de nanopartículas, entre otras. Esta iniciativa consolida otras previas como la constitución de las Sociedad Española de Biofísica, de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica y de la Sociedad Española de Biomateriales que se han consolidado en estos últimos decenios como pilares esenciales en el desarrollo de la Ingeniería Biomédica en nuestro país.

III.3. Biomecánica tisular

En particular, la Biomecánica trata del análisis y predicción de la mecánica de los seres vivos. Ayuda, por tanto, a entender el funcionamiento motor de los organismos, a caracterizar el comportamiento de tejidos y órganos vivos desde el punto de vista estructural, a predecir los cambios microestructurales que sufren éstos por alteraciones en su función mecánica y a proponer métodos de intervención artificial para la recuperación de la misma.

Una de sus ramas más importantes en la actualidad es la Biomecánica Tisular. Su objetivo es entender, formular matemáticamente y predecir el comportamiento de los tejidos biológicos como materiales y componentes estructurales, es decir, relacionar los desplazamientos, deformaciones y tensiones que sufren con las cargas y movimientos a que se les somete, ya sean fisiológicas o patológicas, así como predecir las alteraciones inducidas por patologías o terapias varias (implantación, cirugía, etc.). La mayoría de órganos tiene una función estructural más o menos importante y, por tanto, estas herramientas y metodologías son potencialmente útiles en cualquiera de ellos. Sin embargo, son especialmente relevantes en los asociados a los sistemas músculo-esquelético y cardiovascular cuya función estructural es particularmente exigente.

La diferencia esencial entre este problema y cualquier otro estructural se encuentra en la especial complejidad del comportamiento de los tejidos biológicos. Son éstos, en general, materiales multifásicos, en los que coexisten al menos una fase sólida y otra fluida, estando además la primera compuesta por distintos componentes orgánicos (e inorgánicos en el caso del tejido óseo). Poseen además una marcada microestructura que les dota de un evidente carácter heterogéneo y anisótropo y, adicionalmente, su comportamiento mecánico es fuertemente no lineal. Todo ello sin tener en cuenta aspectos tan importantes como la fuerte dependencia de la edad, el sexo, el metabolismo, la historia particular de cargas y enfermedades y, en definitiva, de la actividad celular y su interacción con el entorno particular en que ésta se desarrolla⁵.

Comenzando por el caso más simple y estudiado, el tejido óseo, es éste un material con propiedades muy interesantes: su resistencia a com-

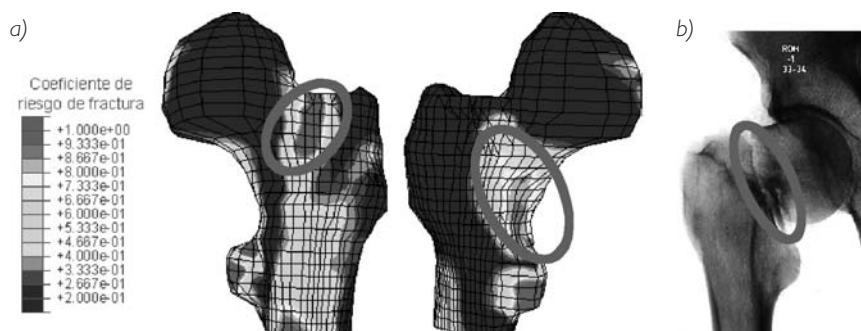


Figura 11. (a) Factor de riesgo a fractura; (b) Radiografía de una fractura.

objeto de cuantificar la anisotropía del tejido esponjoso, Cowin [Cowin, 1979] introdujo el concepto de “fabric tensor” o “tensor de estructura”, definiéndolo como un tensor de segundo orden, definido positivo, cuyos ejes principales son coincidentes con las direcciones principales de las trabéculas y cuyos autovalores son proporcionales a la cantidad de masa de la estructura trabecular asociada a cada dirección principal. Muchos autores [Odgaard, 1997] han medido dicho tensor utilizando diferentes técnicas, concluyendo que todas ellas caracterizan bien la estructura anisótropa del tejido óseo trabecular.

Utilizando este concepto de “tensor de estructura” y mediante una caracterización de su distribución espacial y el uso de un criterio de fractura anisótropa, fuimos capaces de predecir distintos mecanismos y cargas de fractura ante diferentes condiciones de carga [Gómez-Benito, 2005a]. En concreto, se analizaron diferentes tipos de fracturas de cadera debidas a la contracción del glúteo, prediciendo con éxito diferentes fracturas subtrocanteréas e intertrocanteréas (figura 11). Modelos similares se utilizaron también para evaluar distintos tipos de prótesis de cadera y rodilla, fijaciones para fracturas femorales y tibiales entre otros varios.

Más interesante, pero también más complejo, es el comportamiento de los tejidos denominados blandos. Se suelen considerar como tejidos biológicos blandos aquellos en los que su módulo elástico es del orden de las tensiones a las que se ven sometidos, es decir, se alcanzan deformaciones del orden de la unidad. Algunos casos típicos corresponden a las arterias y venas, cartílagos, ligamentos, tendones, músculos o piel. En ge-

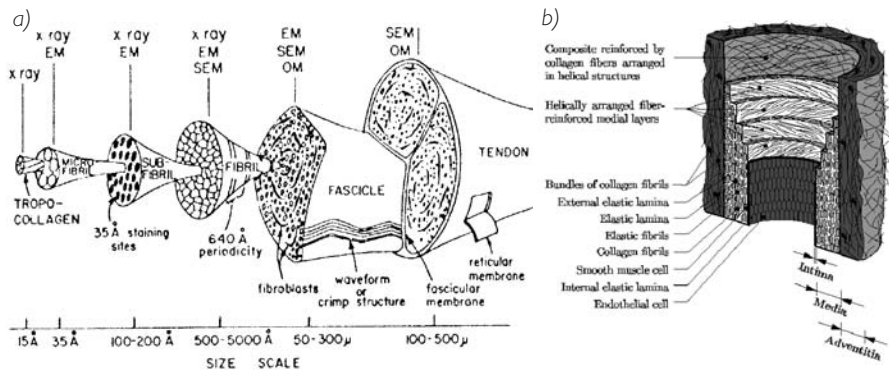


Figura 12. Estructura jerárquica de un tendón y distribución en capas de una arteria.

neral, son materiales compuestos formados por una matriz orgánica muy flexible reforzada por fibras de colágeno y elastina. La organización, por ejemplo, de los tendones muestra una estructura jerárquica tal como se muestra en la figura 12a [Fung, 1993], mientras que en venas y arterias son dos las familias de fibras existentes orientadas de forma helicoidal y girando en ángulos opuestos con el fin de aportar rigidez circunferencial para soportar la presión interna [Holzapfel, 2000]. Otra de las características típicas de los tejidos biológicos blandos es su distribución por capas. Este fenómeno se puede observar en los cartílagos, la piel, la córnea y de forma especialmente clara en los vasos sanguíneos (figura 12b).

Su comportamiento depende de nuevo de la composición y estructura, especialmente del porcentaje de fibras, sus características y tipo de agrupamiento. Así, los tejidos especializados en la resistencia a tracción (i.e. los ligamentos) son ricos en fibras y su orientación coincide esencialmente con la dirección del esfuerzo al que están sometidos, mientras que los que absorben fuerzas de compresión (i.e. los cartílagos) son ricos en proteoglicanos y con las fibras distribuidas en varias direcciones. Ello hace que, además de estar sometidos a grandes deformaciones y ser fuertemente anisótropos, son prácticamente incompresibles para un amplio rango de deformaciones.

El modelado como materiales hiperelásticos, casi-incompresibles y transversalmente isotrópicos en grandes deformaciones permite estudiar casos tan importantes como el papel de los distintos ligamentos en la articulación de la rodilla y las alteraciones que se producen en el conjunto cuando

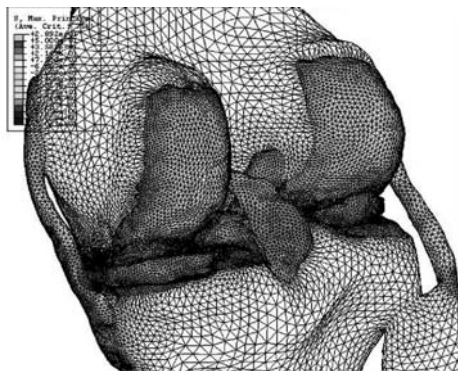


Figura 13. *Tensiones principales máximas en los ligamentos de la rodilla.*

uno de ellos rompe o es sustituido (figura 13). Análogamente, este tipo de modelos se pueden utilizar en el sistema cardiovascular para analizar el comportamiento de arterias en condiciones sanas, patológicas (por ejemplo evaluar la probabilidad de rotura de aneurismas según su tamaño y morfología), o para analizar terapias como la angioplastia, la instalación de *stents* o la anastomosis. Tales casos se han estudiado en nuestro grupo con muy variadas aplicaciones [Cacho, 2007].

Los tejidos denominados hidratados, como el cartílago (articular, meniscos, discos intervertebrales, etc.) tienen por el contrario un comportamiento altamente compresible ante cargas lentas, correspondiente a un material bifásico saturado (tetrafásico si se considera la difusión iónica) con la posibilidad de evacuación del fluido interior. El objeto principal de este comportamiento es el de proporcionar a las articulaciones sinoviales unas óptimas condiciones de lubricación, fricción, desgaste, absorción de impactos y distribución de la carga. La circulación del fluido intersticial en estos tejidos es determinante, tanto en sus propiedades viscoelásticas como en el mecanismo de lubricación, y es necesario contemplarlas en el modelado de su comportamiento [Pérez del Palomar, 2006a].

De nuevo la rodilla se utilizó como aplicación de tales modelos, en particular para analizar el papel de los meniscos como transmisores de carga, absorbedores de impacto y la influencia de distintos tipos de menisectomía en la posible aparición de osteoartritis [Peña, 2005]. También fue especialmente interesante el estudio concienzudo que sobre la articulación temporo-mandibular y el papel en ella del fibrocartílago articular se

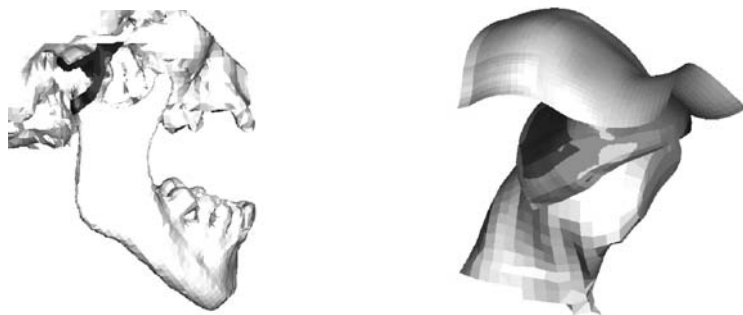


Figura 14. *Tensiones en la articulación temporomandibular durante el proceso de apertura de la mandíbula.*

ha venido realizando en nuestro grupo (figura 14). De nuevo se han estudiado la biomecánica de movimientos fisiológicos, de alteraciones como el desplazamiento anterior del disco o de cirugías recuperadoras del mismo, así como alteraciones en la articulación debidas a problemas de mordida, maldentición o impactos de choque [Pérez del Palomar, 2006b].

Uno de los mayores problemas que surgen en el modelado de los tejidos biológicos blandos es la determinación del estado de referencia inicial ya que la mayoría de ellos se encuentran sometidos a pretensión con objeto de proporcionar estabilidad en ausencia de cargas externas en ligamentos [Gardiner, 2003] o de reducir la tensión circunferencial interna y el gradiente de tensiones en las paredes arteriales [Chuong, 1986]. La consideración de ese efecto es esencial para predecir resultados razonables y entender la homeostasis de los tejidos; sin embargo, exige formulaciones numéricas complejas y una experimentación exhaustiva [Peña, 2006a].

También hay que tener en cuenta el comportamiento viscoelástico inducido por la fricción interna entre fibras y entre éstas y la matriz y el fluido, que da lugar a dependencias del tiempo y de la velocidad de deformación, lo que es singularmente importante en situaciones de carga cíclica y cuando se trata de mantener una determinada tensión a largo plazo, como sucede en las plastias de sustitución ligamentosa. El uso de una teoría de viscoelasticidad no lineal, con dependencia del nivel tensional, y coherente con la formulación de grandes deformaciones, anisotropía y heterogeneidad es necesario y al mismo tiempo complejo [Peña, 2007].

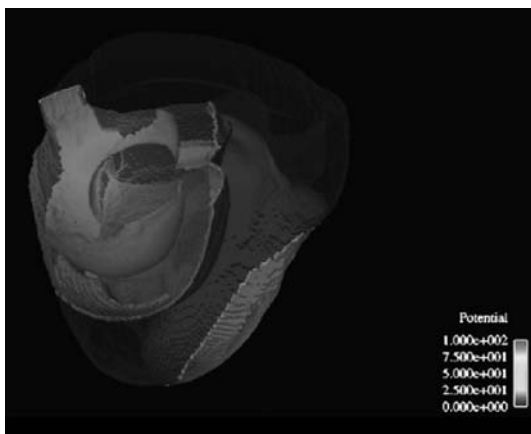


Figura 15. Modelado de la electrofisiología cardíaca.

Especialmente interesante es el problema del análisis del comportamiento muscular. Al contrario de los anteriores, en éste hay que considerar una componente activa inducida por la activación eléctrica desatada, a su vez, por distintos procesos celulares en los que la bioquímica y la difusión iónica tienen un papel predominante. De nuevo un problema multifísico, tipo reacción-difusión, con aplicaciones en la dinámica musculoesquelética y cardíaca y con problemas de modelado muy exigentes, ya que las escalas espaciales y temporales de los distintos procesos es muy diferente. Así, el modelado eléctrico del corazón exige, en correlación con la velocidad y anchura del frente de onda, tamaños de malla del orden de la décima de milímetro y pasos de tiempo del orden de milisegundos (figura 15). Analizar un solo ciclo del corazón en estas condiciones es realmente costoso incluso utilizando técnicas de estabilización, paralelización y aproximación de los términos de menor influencia [Heidenreich, en prensa]. Un estudio riguroso y suficientemente validado abriría caminos para un mejor entendimiento y diagnóstico de fenómenos como el infarto, la fibrilación ventricular y auricular y, por supuesto, conseguir un mejor entendimiento del acoplamiento entre la función mecánica y las bases celulares de la misma. Otra aplicación de singular importancia es la planificación preoperatoria, es decir, el establecimiento y evaluación “a priori” de las mejores condiciones y parámetros a utilizar en una cirugía determinada. Como ejemplos de este tipo, en nuestro grupo hemos abordado problemas relacionados con la cirugía de sustitución del ligamento cruzado anterior, intentando evaluar el valor de la pretensión óptima a aplicar a la plastia y la dirección de los túneles tibial y femoral de las fichas de anclaje [Peña, 2006b], también con la cirugía refractiva corneal, evaluando la corrección óptica in-

ducida por la alteración del espesor de la córnea tras cirugía LASIK o LRI [Alastrué, 2006], con la reconstrucción mamaria intentando predecir la posición debida al peso propio tras implantación o reducción [Pérez del Palomar, 2007], y con la biomecánica traqueal tras implantación de endoprótesis, entre otras.

Es de resaltar la complejidad matemática de estos modelos que exige la utilización de aproximaciones mixtas, formulaciones multifásicas, el tratamiento de restricciones internas como la incompresibilidad o electro-neutralidad, grandes deformaciones y desplazamientos, un análisis exhaustivo de la relación entre tamaño de malla e incremento de tiempo utilizado y, finalmente, una formulación consistente para conseguir la convergencia requerida dentro de la precisión de máquina y en el menor tiempo posible. Para ello ha sido esencial nuestra formación anterior, habiendo encontrado aplicaciones a la mayoría de las aportaciones previas de nuestro grupo en este ámbito. Así, por ejemplo, la integración de integrales casi-singulares mediante técnicas de transformación no lineal del intervalo de integración que utilizamos en elementos de contorno han sido utilísimas en la integración de la función densidad de probabilidad direccional de fibras en materiales fibrados [Alastrué, en revisión]; los métodos sin malla y las técnicas de detección de contornos basadas en formas-alfa desarrolladas en nuestro grupo se han revelado muy eficientes en problemas con grandes deformaciones localizadas [Calvo, 2005]. Finalmente, y entre muchos otros casos, la Mecánica del Daño Continuo y los modelos estadísticos de acumulación de daño aplicados en fatiga de metales ahora son útiles para estudiar la acumulación de daño por rotura de fibras [Rodríguez, 2006], para procesos de maduración celular e incluso para, mediante una analogía “ad hoc”, analizar la evolución de la porosidad ósea [Doblaré, 2002] en problemas de remodelación ósea.

IV. MECANOBIOLOGÍA. EL “TACTO” Y “OIDO” DE LAS CÉLULAS

Cualquier cambio en la función de un hueso es seguido por marcados cambios en su arquitectura interna y alteraciones secundarias en su forma externa.

Julius Wolff

IV.1. Mecanobiología. Concepto y aplicaciones

Además del comportamiento “pasivo” anteriormente descrito, los tejidos biológicos son materiales vivos que crecen y evolucionan a lo largo de su vida, modificando su estructura, en un proceso de adaptación a largo plazo al entorno específico en el que desarrollan su función que responde genéricamente al nombre de adaptación funcional o remodelación tisular. De hecho, y aunque el crecimiento y el cambio de forma se producen esencialmente en la infancia, y la reparación se activa de forma transitoria tras una fractura o daño interno, la adaptación tisular se produce, por el contrario, a lo largo de toda la vida [Carter, 1987].

La construcción, reconstrucción y adaptación de los tejidos es resultado de la combinación de procesos filogenéticos (evolución de las especies) y ontogenéticos (adaptación individual). Los primeros incluyen la modificación genética aleatoria y la selección natural del mejor adaptado, mientras que los segundos se realizan mediante mecanismos reguladores apropiados. Ambos procesos están controlados por factores genéticos y epigenéticos (ambientales). Los genes dirigen la formación de los bloques constructivos básicos que incluyen proteínas, componentes de la matriz extracelular y moléculas de adhesión. En paralelo, los procesos regulatorios definen las proporciones específicas para cada caso concreto. Estos mecanismos reguladores pueden a su vez evolucionar, por lo que los factores epigenéticos tienen también una gran importancia en la evolución a largo plazo de las especies [Padian, 1998].

Entre los factores epigenéticos, la gravedad desempeña un papel central en la evolución y desarrollo de los vertebrados. Las fuerzas gravitatorias que actúan sobre los tejidos de los mamíferos dan lugar a que las fuerzas

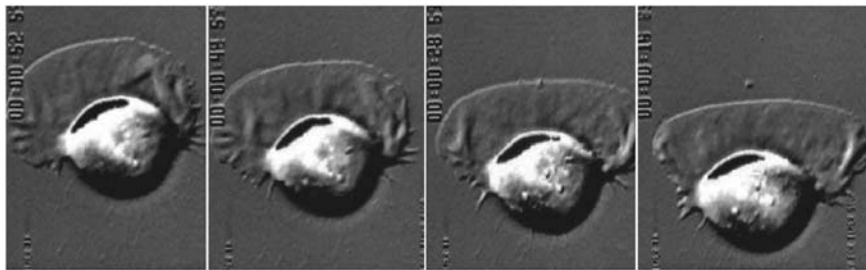


Figura 16. *Célula moviéndose en respuesta a una deformación del sustrato.*

netas musculares que se requieren para la marcha sean más altas que en ausencia de ella. El sistema de respuesta y adaptación a la gravedad ha evolucionado a lo largo de millones de años, como lo demuestra el hecho de que, cuando los astronautas están sometidos durante un largo período a microgravedad, experimentan atrofia muscular y ósea, debido a las menores fuerzas que se requieren para efectuar los movimientos. Al mismo tiempo, cuando un cuerpo incrementa su masa durante el crecimiento requiere también fuerzas musculares mayores. Todo ello implica que el sistema musculoesquelético debe ser capaz de adaptarse mediante el aumento o reducción de su tamaño y de la capacidad de sus unidades funcionales. Obviamente, para poder ejecutar esta adaptación, las fuerzas mecánicas necesarias para realizar el trabajo asociado al movimiento deben ser “sentidas” por las células y convertidas en energía química para la producción de nuevo tejido. Cómo se realiza esta conversión es un aspecto esencial para entender problemas de gran interés médico y también cómo la Naturaleza ha configurado la evolución de sistemas eficientes para almacenar y traducir energía mecánica.

Las células son, efectivamente, los agentes principales de esta modificación de las propiedades y estructura de los tejidos, actuando de forma coordinada en procesos como la proliferación, diferenciación, migración, apoptosis (muerte programada) y producción de matriz extracelular entre otros (figura 16). Estos procesos están controlados por complejos fenómenos de interacción célula-célula y célula-matriz, así como por otros factores expresados por el citoplasma y núcleo celulares en respuesta a demandas específicas del entorno que incluyen no sólo la deformación mecánica, sino otros estímulos, químicos y electromagnéticos, además de la dependencia de la edad, modulación hormonal, condiciones patológicas y efectos de la dieta.

Si nos centramos tan sólo en el sistema de adaptación al entorno mecánico (aunque la mayoría de los conceptos son extensibles a otro tipo de estímulos externos), las células son capaces de “sentir” la deformación mecánica y responder de forma adecuada mediante la expresión de proteínas específicas, moviéndose, adhiriéndose a la matriz circundante, y también dividiéndose o diferenciando a otros tipos celulares [Wells, 2008]. Para ello es necesario un mecanismo completo de mecanotransducción que incluye [Bershadsky, 2006]:

- El sistema de mecanorrecepción que identifica el o los mecanismos que transmiten la información asociada al nivel de deformación a la célula receptora.
- El sistema de mecanotransducción básico que describe el proceso de transformación de la señal mecánica a otra señal intracelular capaz de ser transmitida y entendida por otras células efectoras que realizarán alguna otra actividad asociada.
- El sistema de comunicación que permite transmitir la señal de las células receptoras a las efectoras (que pueden coincidir).

La mecanodetección se basa en la conexión existente entre el citoesqueleto y la matriz extracelular a través de integrinas. El citoesqueleto está conectado a una placa submembránica compuesta por un complejo multiproteico con más de 50 proteínas, quien, a su vez, se conecta a la matriz extracelular a través de integrinas específicas. Las moléculas a las que usualmente se anclan en la matriz extracelular son las fibrillas de colágeno, la laminina y la fibronectina, mientras que en el interior se forman ensamblados multiproteicos compuestos por moléculas señalizadoras que transfieren la energía mecánica almacenada en la matriz extracelular al citoesqueleto. De cualquier forma, la relación exacta entre canales iónicos, integrinas, factores de crecimiento y hormonas todavía no es conocida de forma completa.

La transducción mecanoquímica incorpora diferentes componentes macromoleculares y varios procesos. Uno de ellos corresponde al alargamiento directo de las integrinas en los focos de adhesión de la membrana celular. Los cambios conformacionales inducidos por la tensión sobre la matriz extracelular de los tejidos alteran la estructura de las integrinas y conducen a la activación de varios canales secundarios de comunicación celular. La activación de estos canales da lugar a la alteración de la regulación de algu-

nos genes que sintetizan y catabolizan proteínas de la matriz extracelular y promueven la división, diferenciación o apoptosis celular. El segundo proceso corresponde a la deformación de las denominadas “gap junctions” o canales de conexión intercelulares que contienen receptores de calcio, sensibles a la deformación. Una vez activados, estos canales promueven la aparición de mensajeros secundarios a través de canales similares a los del proceso anterior y permiten la comunicación entre células con iguales o diferentes fenotipos. Un tercer proceso de mecanotransducción se refiere a la activación de canales iónicos en la membrana celular (“stretch channels”). Se ha demostrado que la deformación de la membrana celular altera la permeabilidad de algunos canales iónicos asociados con el Ca^{++} y con otros flujos iónicos. Finalmente, la aplicación de fuerzas mecánicas conduce a la activación de factores de crecimiento y receptores hormonales, sin conexiones con la matriz extracelular [Barac, 2007].

Las células se comunican por las denominadas “gap junctions” mediante liberación de iones a través de canales iónicos en tales uniones y mediante transmisión directa de fuerzas en las denominadas “tight junctions”. También es posible la utilización de canales de flujo para difundir las sustancias químicas señalizadoras. Tal parece ser el caso del tejido óseo donde la red de canalículos que une las lagunas donde se encuentran las células receptoras (los osteocitos) y éstos con las primeras efectoras (osteoblastos y células de borde) se utiliza para esta función [Cullinane, 2002].

El objetivo de la Mecanobiología es precisamente entender este complejo sistema acoplado entre respuesta celular y acción mecánica, mediado, a su vez, por otros factores que inhiben o ayudan a la reacción celular ante un determinado nivel tenso-deformacional. Es obvio entonces que, al contrario que en el caso de la sección anterior, donde las metodologías, conceptos básicos y formulación matemática eran los de la Mecánica, aunque aplicados a materiales con una composición y estructura particular, ahora la característica esencial es el acoplamiento fuerte entre Biología y Mecánica, produciéndose una comunión inseparable entre ambas e influyendo una sobre otra. Ya no estamos en una mera yuxtaposición de disciplinas, sino en una verdadera conversación transdisciplinar donde no es posible la mera traducción entre distintos lenguajes, sino un nivel de conocimiento más elevado de la lengua, métodos y conceptos de cada una de ellas para abordar de forma satisfactoria el objetivo común.

La Mecanobiología es una disciplina muy joven. De hecho, esta palabra clave aparece por primera vez en la base de datos PubMed en 1998 en un artículo de revisión en el *Journal of Clinical Orthopaedic Related Research*, titulado "Mechanobiology of skeletal regeneration" [Carter 1998], en la actualidad, en dicha base de datos existe un total de doscientos de artículos aproximadamente con dicha palabra en su descripción.

Es clave, como se ha comentado repetidamente, para el mejor entendimiento de la remodelación o adaptación tisular; pero también tiene un papel determinante en patologías como la osteoporosis o la escoliosis, asociadas a la evolución anómala de la estructura ósea.

Otro fenómeno de importancia es la osteointegración. Se entiende por tal la integración física de tejido óseo con un implante sin que aparezca entre ambos tejido fibroso. A pesar de las elevadas tasas de éxito que están consiguiéndose con la generación actual de implantes, todavía se producen fallos en la práctica clínica. Las causas de esos fallos son tanto mecánicas (por diseño del implante, de su superficie o del proceso de inserción quirúrgica) como biológicas (osteólisis y reabsorción por tensión). Una mejor comprensión de este proceso biológico de interacción hueso-implante es de enorme importancia para la mejora del diseño de los mismos.

El daño, ya sea parcial o total, en tejidos biológicos es muy común. Puede deberse a una sobrecarga por encima de la resistencia del tejido en cuestión, o bien a una carga más o menos cíclica que produce una acumulación gradual de daño que, eventualmente, puede llevar a la fractura (fracturas por tensión o fatiga en el tejido óseo o muscular por ejemplo) cuando dicho daño no se repara con la rapidez suficiente en el proceso habitual de remodelación. Tras una fractura global se activan procesos de reparación tisular (cicatrización, consolidación ósea, etc.). La fractura ósea, por ejemplo, es uno de los agentes de mayor incidencia social y económica dentro del ámbito sanitario en las sociedades desarrolladas. Un mejor entendimiento de la influencia del ambiente mecánico en el proceso de consolidación ósea permitiría reducir el período de rehabilitación y el diseño de protocolos paciente-específicos, con el consecuente interés económico y social.

Otro problema que afecta a millones de personas en el mundo es la artrosis que, inducida por la acumulación de daño en el cartílago articular;

deriva en ocasiones en la aparición de defectos condrales. La regeneración natural del cartílago es muy reducida, por lo que es de especial relevancia conseguir un mejor entendimiento del ambiente mecanobiológico en el que ésta se desarrolla con objeto de mejorar los protocolos de tratamiento y terapias como la microfractura ósea, mosaicoplastia e ingeniería tisular en general.

La Mecanobiología es también de singular importancia en una mejor comprensión de los procesos de expresión endotelial en vasos sanguíneos, esencial, por otra parte, en la formación y estabilidad de placas de ateroma, la aparición o no de restenosis tras angioplastia con “stent” e, incluso, las razones que pueden conducir al inicio de la formación y la rotura de aneurismas.

Un último ámbito de aplicación que será objeto de especial atención en las secciones siguientes es la Ingeniería Tisular:

En particular, la simulación matemática de estos procesos permite establecer predicciones sobre resultados que pueden durar años en producirse y cuya evaluación experimental es muy costosa y a veces imposible. En la actualidad, se está haciendo un relevante esfuerzo multidisciplinar entre biólogos, médicos e ingenieros para establecer modelos mecanobiológicos fiables y útiles en la práctica clínica. Éstos permitirán conseguir un mejor entendimiento de los patrones de comportamiento de los tejidos vivos, de la influencia de patologías determinadas y del efecto de fármacos sobre un proceso celular concreto, y con ello plantear protocolos de experimentación de forma más dirigida y menos costosa. Los problemas más graves en estos casos, en lo que a modelado y resolución se refiere, son la existencia de múltiples problemas acoplados con muy distintas constantes de tiempo, la fuerte relación micro-meso-macro, con varias escalas espaciales a correlacionar y, finalmente, la poca información disponible para validar los modelos desarrollados, junto a la fuerte variabilidad de los parámetros implicados.

Por todo ello, la mayoría de las aproximaciones que se han realizado hasta el momento han sido muy fenomenológicas y basadas preferentemente en el establecimiento de reglas directas de conexión entre el estímulo externo (alguna medida relacionada con la deformación mecánica) y el re-

sultado final (producción de tejido esencialmente). Algunos de estos trabajos, con bases profundas de la Termodinámica de Medios Continuos, se han presentado durante los últimos años. Entre ellos podemos citar los de Hoger y Lubarda [Hoger, 2002] que proponen una formulación de la mecánica de sólidos con aportación de masa dentro del marco general de la termodinámica del continuo en grandes deformaciones; los de Kuhl y colaboradores [Kuhl, 2003, 2004] sobre sistemas abiertos, con aplicación en tejido óseo y consolidación ósea; o los de Garikipati y colaboradores [Garikipati, 2004] quienes proponen una formulación completa para el transporte de masa y mecánica multifásica en tejidos vivos, incluyendo crecimiento. En todas estas formulaciones, los tejidos se describen, desde un punto de vista macroscópico, como una mezcla continua de diferentes tipos de matriz extracelular (MEC) compuesta, a su vez, de fluido y distintos agregados sólidos. Esta mezcla da soporte estructural a las células y permite la difusión de nutrientes y señales, incluyendo las asociadas a la deformación del sólido y el flujo del fluido.

En nuestro grupo nos centramos inicialmente en diferentes aplicaciones (remodelación ósea, consolidación ósea, etc.) para desembocar finalmente en un marco general de formulación de procesos mecanobiológicos [Doblaré, 2005]. En él se incluye, en el contexto de la dinámica de medios continuos, efectos tales como la mecánica, el crecimiento y producción tisular o el daño, y todo ello acoplado con los procesos celulares básicos ya citados de proliferación, diferenciación, migración, muerte y producción de matriz. Todo ello para varias poblaciones celulares y en el contexto de la teoría de medios multifásicos y multicompuestos. Las variables independientes asociadas a la MEC son las fracciones volumétricas de cada agregado, incluyendo el fluido, el nivel de daño y la densidad intrínseca; para las células, la densidad de cada población; y, finalmente la cinetodinámica de todo el sistema incluyendo la componente debida al crecimiento másico. En dicho trabajo se formulan todas las ecuaciones de la termodinámica de continuos (conservación de masa y energía y variación de cantidad de movimiento, momento cinético y entropía). Estas ecuaciones se acoplan con las de transporte de masa para el fluido y las asociadas a la dinámica de las poblaciones celulares. Este marco general se puede particularizar a distintos procesos biológicos, y en particular, en nuestro caso lo hicimos a los ya citados de adaptación y consolidación ósea, tal como se muestra en los dos apartados siguientes.

IV.2. Remodelación ósea

Como se ha comentado, el tejido óseo es un material que adapta sus propiedades y estructura a largo plazo al entorno mecánico específico en el que desarrolla su función, con objeto de obtener la máxima rigidez con el mínimo peso. Este proceso se conoce como *remodelación ósea adaptativa*, y se distingue entre la denominada *remodelación externa*, en la que la forma o geometría cambia con el tiempo y la *remodelación interna*, en la que las propiedades del material cambian sin alterar su forma. Ambas se producen simultáneamente y las diferencias no son aparentes.

La remodelación ósea es consecuencia de un proceso simultáneo de formación y reabsorción tisular, de forma que la masa ósea local se mantiene en una situación de equilibrio dentro de un rango de deformación, variable para cada hueso, edad y función. Fuera de este rango, deformaciones menores se traducen en una pérdida de masa, mientras que mayores deformaciones inducen un aumento. A modo de ejemplo, en los viajes espaciales prolongados se produce una pérdida de masa considerable, de hasta un 7% de la total del esqueleto [Collet, 1997], y se ha demostrado que esta reducción puede prevenirse mediante estímulos de alta frecuencia y corta duración [Goodship, 1998].

Aunque se han propuesto muchos estímulos mecánicos diferentes [Brown, 1990], parece que existe una clara correlación entre la velocidad de deformación y la hipertrofia del hueso [O'Connor, 1982]. De hecho, las cargas intermitentes son más efectivas que las estáticas. Otros autores sustentan que el daño en la matriz ósea puede afectar a la capacidad del osteocito de detectar la deformación, y se ha comprobado que las microgrietas internas están asociadas con zonas de reabsorción ósea, que es el primer paso en el proceso de remodelación [Verbogt, 2000].

Ambos efectos están de acuerdo con el hecho, defendido por varios autores, de que el principal agente que controla los mecanismos celulares es el movimiento del fluido inducido por la deformación. Se ha sugerido que un flujo relativamente pequeño puede estimular a los osteocitos transmitiendo tensiones sobre sus ramificaciones. Además, mediante la acción del fluido, las deformaciones en el tejido se amplifican hasta alcanzar va-

lores a los que sí se ha demostrado responden los osteocitos [You, 2001]. El movimiento del fluido intersticial a través de canalículos y lagunas cumple, por tanto, no sólo las funciones de transporte de los nutrientes hasta los osteocitos y evacuación de desechos, sino que ejerce sobre las ramificaciones celulares una fuerza lo bastante grande como para ser detectada por los osteocitos, que reaccionan generando potenciales eléctricos y señales bioquímicas. Así, se ha demostrado que son capaces de traducir con rapidez la deformación mecánica en prostaglandina y óxido nítrico [Klein-Nulend, 1995]. De hecho, la inhibición de la producción de NO da lugar a la inhibición de la formación de hueso mecánicamente inducida [Turner, 1996].

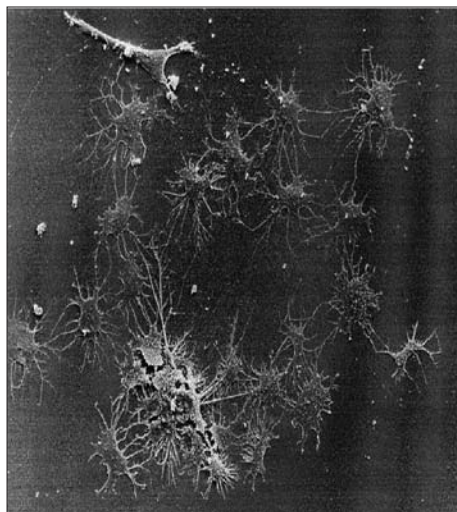


Figura 17. Osteocitos y sistema de comunicación en el tejido óseo.

Todas las células del hueso, a excepción de los osteoclastos, están interconectadas a través de las ramificaciones celulares de los osteocitos formando una red celular conectada (CNN) (figura 17). Esta red aporta una ruta para el paso rápido de iones y de moléculas mensajeras [Cowin, 2000]. Estas uniones permiten que los iones y compuestos ligeros pasen de una célula a otra sin tener que atravesar el espacio extracelular, permitiendo además un tráfico bidireccional.

Estos datos experimentales explican, al menos parcialmente, el proceso de remodelación. Efectivamente, para mantener la viabilidad de los osteocitos, es necesario un nivel fisiológico de estímulo mecánico que asegure el transporte de nutrientes y de desechos. Dicho estímulo también provee a los osteocitos de un nivel de estimulación basal. Un sobreuso conlleva un flujo anormalmente elevado que provoca una sobreestimulación de los osteocitos y da como resultado una mayor actividad de los osteoblastos. La inactividad reduce la estimulación de los osteocitos y también el transporte de nutrientes y desechos, lo que puede llevar incluso a la muerte de dichos

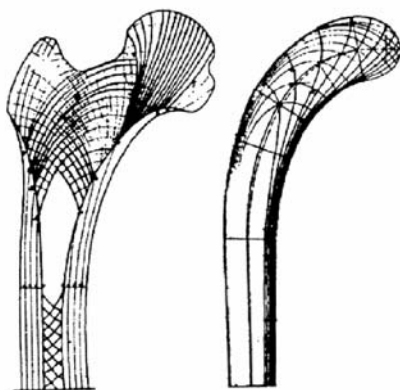


Figura 18. Dibujo de von Meyer y comparación con isostáticas de Culmann.

osteocitos. Al reducirse la señal proveniente de los osteocitos, se incrementa la actividad de los osteoclastos. Un efecto similar puede producirse debido al microdaño a fatiga, que puede interferir los canales de comunicación entre los osteocitos y la superficie ósea. Al interrumpirse dicha comunicación, la acción inhibitoria de los osteocitos sobre los osteoclastos puede interrumpirse también permitiendo de ese modo que comience la reabsorción.

El modelado matemático de todos estos efectos es complejo. No es extraño pues que los modelos se hayan ido complicando a lo largo de la historia, incorporando progresivamente los efectos anteriormente enunciados. Así, la primera expresión que trató de relacionar la estructura particular del tejido óseo y a partir de ella sus propiedades mecánicas, con el estado tensional al que se encuentra sometido suele atribuirse a Julius Wolff (1834-1910), quien estableció lo que se conoce en la literatura como “Ley de Wolff” [Wolff, 1884]. Ésta aseguraba que la característica estructura del tejido óseo trabecular está regulada por las trayectorias de las tensiones principales a las que se encuentra sometido. Basándose en el hecho de que las direcciones principales de tensión son perpendiculares, Wolff pensaba que las trayectorias del alineamiento óseo trabecular debían intersectar de forma perpendicular, formando una red ortogonal. Según ello, criticó los dibujos del anatomista suizo von Meyer (figura 18) en los cuales las trabéculas no intersectaban en ángulos rectos. Hoy día se sabe que no es la estructura trabecular, sino su promedio homogeneizado el que sigue aproximadamente la ley de Wolff [Cowin, 2001].

Muchos son los modelos que se han propuesto y siguen proponiéndose para reproducir este proceso de adaptación, utilizando leyes matemáticas que relacionan el efecto del estado de cargas con las propiedades mecánicas del hueso. La mayoría de ellos son fenomenológicos y se basan en la idea de que el hueso necesita un cierto nivel de estímulo me-

cánico para mantener sus características, por lo que intenta autorregularse para mantener dicho nivel, lo que se conoce como proceso homeostático [véase Doblaré, 2004 para una revisión].

Doblaré y García-Aznar [Doblaré, 2001, 2002], por ejemplo, plantean la utilización de los conceptos de la Mecánica de variables internas anisótropa como marco general para la formulación del problema de remodelación ósea. Para ello consideran, desde un punto de vista puramente matemático, la porosidad del tejido óseo como una variable interna, en forma análoga a lo que puede ser el daño en Mecánica del Daño Continuo, de forma que aquélla puede aumentar (reabsorción) o disminuir (formación), generalizando por tanto las bases de dicha teoría al permitir la posibilidad de reparación (disminución del daño). Se eligen como variables internas independientes la densidad aparente, que cuantifica el grado de porosidad, y el “tensor de estructura” normalizado, que cuantifica la anisotropía. Se define entonces un tensor de remodelación en función de estas variables independientes. La ley de evolución del tensor de remodelación se establece siguiendo el procedimiento estándar de la teoría de variables internas: (I) definición del estímulo mecánico como la variable termodinámica asociada al tensor de remodelación; (II) planteamiento de los criterios que controlan los procesos de formación y reabsorción óseas en función del estímulo mecánico; y (III) establecimiento de una regla de flujo, en este caso asociada. La identificación de la ley de evolución resultante particularizada al caso isótropo, con modelos isótropos bien establecidos, como el de Beaupré y colaboradores [Beaupré, 1990], finaliza este proceso. Este modelo verifica de forma teórica muchas de las propiedades conocidas del comportamiento adaptativo del tejido óseo, como el alineamiento de la microestructura promediada con las direcciones principales del tensor de comportamiento y también con el tensor de tensiones (o equivalentemente el de deformaciones) para un caso único de carga (ley de Wolff homogeneizada), o el cumplimiento de un principio de mínima disipación mecánica.

Con objeto de evaluar su capacidad para predecir la evolución de la distribución de densidades y de sus propiedades direccionales se han planteado varios ejemplos, alguno de ellos clásico como el correspondiente al estudio de la extremidad proximal del fémur sometida a una historia de cargas que caracteriza el movimiento de caminar. Se comienza la simulación con una distribución inicial de densidades homogénea e isótropa,

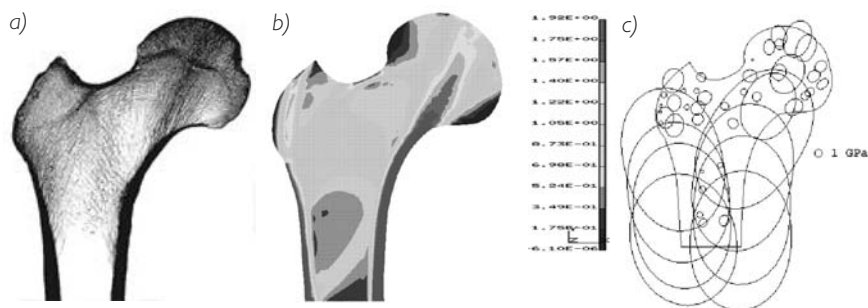


Figura 19. Distribución de densidades y de la anisotropía tras 300 incrementos de tiempo.

observando cómo evoluciona ésta a lo largo del tiempo hasta reproducir la morfología ósea interna real.

En la figura 19b se muestra la distribución de densidades que se obtiene con este modelo tras 300 incrementos de análisis, que resulta ser muy similar a la del fémur sano (figura 19a). El carácter direccional del comportamiento se representa mediante la variación del módulo elástico en función de la dirección (figura 19c). La anisotropía que se predice con el modelo coincide cuantitativamente bien con lo medido experimentalmente. Por ejemplo, en la zona cortical se obtienen valores del módulo de elasticidad en torno a 18 GPa según la dirección longitudinal y 12 GPa según la transversal, muy próximos a los experimentales. Además, en la amplia zona de hueso esponjoso correspondiente a la cabeza y al cuello femoral se predice una orientación longitudinal pero con una anisotropía menor a la de la zona cortical, tal y como sucede en la realidad, mientras que en el resto de hueso esponjoso, el comportamiento es prácticamente isotrópico. Este mismo ejemplo se ha resuelto mediante un modelo 3D generado a partir de las tomografías de un fémur humano. Tras 100 incrementos se predijo la distribución de densidades que se refleja en la figura 20a,b, mientras que en la figura 20c se muestra la distribución de anisotropía predicha.

Estos modelos de remodelación permiten también analizar las alteraciones internas que sufre el tejido óseo como consecuencia de la nueva transmisión de cargas que se produce al implantar una prótesis. Por ejemplo, es bien conocido que cuando se implanta una prótesis total de cadera, el estado tensional que soporta el tejido óseo que rodea la prótesis dismi-

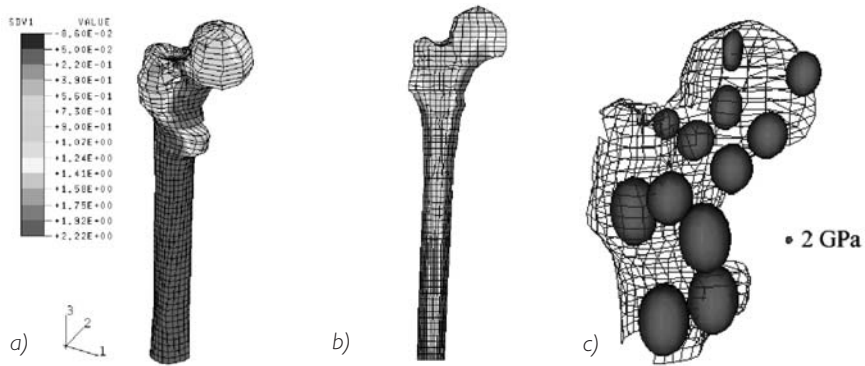


Figura 20. Distribución de densidades y del módulo elástico después de 100 incrementos. (a)(c) Perspectiva; (b) Corte frontal.

nuye apreciablemente, efecto que se conoce como *stress-shielding* o “protección de tensiones”. El grado de “protección” depende de factores asociados al diseño del implante (tamaño, forma, ubicación, características mecánicas y superficiales), al tejido óseo (geometría, porosidad y anisotropía) y, finalmente, a la historia de cargas.

En la figura 21a se muestra el ejemplo de una prótesis de cadera cementada tipo Exeter, una de las más utilizadas para resección total de la cabeza femoral. Tras una primera etapa en la que se volvió a reproducir el mismo caso anteriormente explicado, es decir, tras obtener la distribución de densidades y anisotropía en el fémur sano, se procedió a eliminar la cabeza femoral e incluir la prótesis y el cemento. De nuevo se sometió al conjunto fémur-prótesis a las mismas cargas, pero actuando directamente

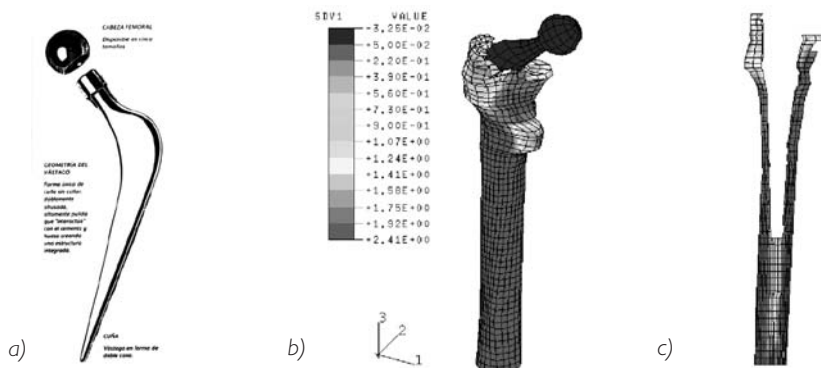


Figura 21. Prótesis Exeter (a) y distribución de densidades tras la implantación de la prótesis: (b) perspectiva y (c) corte frontal.

sobre la cabeza de la prótesis. En la figura 21b,c se muestra la distribución de densidades tras 300 nuevos incrementos de tiempo [Doblaré, 2001]. En ella se puede observar que la capa cortical ósea aumenta ligeramente en su parte distal, debido al efecto punta. Se produce también una clara reabsorción en torno al vástago de la prótesis, siendo más importante en su parte proximal interna, lo que ha sido constatado por otros autores en prótesis análogas [Huiskes, 1987] y está en concordancia con lo observado clínicamente.

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de los modelos de remodelación ósea parten de una idea fenomenológica, obviando los procesos biológicos que se desarrollan y su interacción con los factores mecánicos. En la actualidad están comenzando a aparecer algunos modelos que los incorporan [véase Doblaré, 2005 para una revisión del tema]. Así, es conocido que el proceso de remodelación ósea se produce por paquetes de células que Frost denominó “unidades básicas multicelulares” (BMUs) [Frost, 1964]. Estos paquetes trabajan en las superficies del periostio, del endosteo, las trabeculares y las del hueso cortical, sustituyendo hueso viejo por nuevo, siguiendo un patrón conocido como A-R-F: Activación-Reabsorción-Formación. Fundamentalmente están compuestas por osteoblastos, células encargadas de producir tejido óseo, y osteoclastos, que lo eliminan, desmineralizando el hueso y disolviendo el colágeno.

Uno de los últimos modelos propuestos [García-Aznar, 2005] predice los cambios de fracción volumétrica ósea como respuesta a estímulos mecánicos y tiene en cuenta también la evolución del daño y de la mineralización ósea. Como estímulo que controla la velocidad de nacimientos de las BMUs y la acumulación de microdaño se utiliza un invariante escalar del estado de deformaciones, en concreto el segundo invariante del tensor desviador de deformación. La desviación del valor del estímulo de un estado de equilibrio fisiológico determina las actividades celulares. Este estímulo de referencia es también dependiente del aplicado, acomodándose al valor promedio de este último a largo plazo. El cambio de fracción volumétrica ósea debido a la reabsorción y formación de tejido se determina mediante la integración a lo largo del tiempo de la velocidad de nacimiento de BMUs, teniendo en cuenta la vida de éstas y el valor del estímulo. El tensor elástico se determina fi-

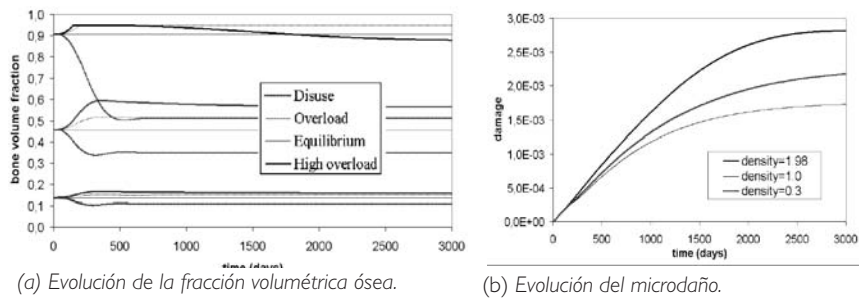


Figura 22. Remodelación en distintas condiciones de carga y valores iniciales de densidad.

nalmente a partir de la fracción volumétrica ósea, el grado de mineralización y el estado de daño interno. Es importante destacar que este modelo puede obtenerse como particularización del marco mecanobiológico general, anteriormente explicado.

En la figura 22a se muestra la evolución de la fracción volumétrica ósea para diferentes densidades iniciales (1,98, 1,0 y 0,3 g/cm^3) y diferentes situaciones: equilibrio, sobrecarga, alta sobrecarga y desuso. En el caso de hueso cortical (densidad inicial de 1,98 g/cm^3), el modelo responde con un pequeño incremento de hueso para sobrecarga, mientras que en el caso de alta sobrecarga se produce un pequeño decremento debido a la acumulación de microdaño; este decremento es bastante mayor en el caso de desuso y comienza mucho antes. Para hueso trabecular (densidad inicial de 1,0 a 0,3 g/cm^3) se produce un pequeño incremento/reducción de hueso en los casos de sobrecarga o desuso respectivamente. En todas las condiciones analizadas la situación final de equilibrio es absolutamente estable.

La acumulación de microdaño viene inducida por altas sobrecargas, que dan lugar a reabsorción ósea, al objeto de intentar reparar este daño acumulado. En la figura 22b se observa cómo la acumulación de microdaño es claramente no lineal en función del número de ciclos debido a la reparación continua que implica la reabsorción. Una alteración del equilibrio, producción de daño-reparación, puede conducir a la acumulación progresiva de aquél, y con ello a una mayor probabilidad de aparición de fracturas ante cargas fisiológicas (fracturas por tensión), típicas de atletas y caballos de carreras por ejemplo.



Figura 23. Distribución de densidades tras implantación de una prótesis Exeter.

En la figura 23 se muestra la distribución de densidad ósea obtenida con este modelo después de 1.000 días para el fémur sano y tras implantación de una prótesis Exeter. Se observa de nuevo una clara pérdida de masa ósea en el zona proximal interna del córtex. Además, la cantidad de hueso reabsorbida va decreciendo de la zona proximal a la distal. La cantidad y localización de la reabsorción ósea están en muy buena correspondencia con los resultados experimentales observados y mostrados en la figura 23c [Maloney, 2002].

IV.3. Consolidación ósea

La consolidación de fracturas óseas es la respuesta biológica ante una lesión traumática con el fin de restituir la forma original del hueso fracturado. Después de la fractura se activa un complejo proceso celular consistente en inflamación, crecimiento, diferenciación tisular, osificación y remodelación. Inicialmente, en los primeros días, el proceso inflamatorio comienza a eliminar el tejido dañado circundante y a configurar un hematoma. Al mismo tiempo, los fibroblastos proliferan y los capilares empiezan a invadir el área dañada, formando un tejido denominado de granulación en respuesta a las citoquinas liberadas por el tejido dañado. El papel de este nuevo tejido es muy importante porque permite la invasión de las células mesenquimales al lugar de la fractura y constituye un primer esqueleto sobre el que se configurará la producción del nuevo tejido regenerado. Si la estabilidad mecánica es adecuada, las células madre mesenquimales comienzan a diferenciar a osteoblastos en zonas alejadas del foco de frac-

tura formándose hueso intramembranoso. A continuación, se produce la diferenciación en hueso y cartílago en diferentes partes del calo óseo, como consecuencia de la diferenciación de las células mesenquimales en osteoblastos y condrocitos. Al mismo tiempo, el frente de osificación intramembranosa avanza hacia el centro del calo. Posteriormente, la osificación endocondral comienza con la calcificación del cartílago y su posterior sustitución por hueso, hasta conseguir la consolidación completa. Más tarde aún, se reabsorbe el calo externo y el hueso intramembranoso en el foco de fractura remodela en hueso cortical más organizado [Einhorn, 1998].

Todo este proceso depende muy directamente del movimiento relativo de los fragmentos óseos y su evolución a lo largo de la consolidación, así como de la distribución de deformaciones en las proximidades del foco de fractura. De hecho, en ausencia de movimiento o cuando éste es muy pequeño se produce únicamente la osificación intramembranosa sin paso intermedio por cartílago, mientras que, por el contrario, si el movimiento interfragmentario, como consecuencia de una estabilización incorrecta, es muy grande se puede producir daño en el tejido de granulación alterándose el proceso normal de regeneración y desembocando en una no unión [Claes, 1997].

La mayoría de modelos computacionales que se han desarrollado para simular la consolidación de fracturas óseas se pueden dividir en tres categorías: i) aquellos que, con una configuración del calo de fractura determinada a partir de histologías, estudian el nivel de deformación o tensión en los distintos tejidos; ii) aquellos que estudian el proceso de diferenciación; y iii) los modelos que intentan simular la diferenciación y crecimiento del calo de fractura de un modo acoplado.

Carter y colaboradores [Carter, 1988] demostraron que los patrones de diferenciación tisular en la consolidación ósea se pueden estimar a partir de ciertas reglas mecanobiológicas que correlacionan la formación de distintos tejidos con la historia local y la distribución espacial tenso-deformacional estimada computacionalmente. En concreto, dichos autores utilizan como estímulos mecánicos promotores de la diferenciación la presión hidrostática y una deformación desviadora equivalente. Análogamente, Claes y Heigele [Claes, 1999] utilizaron una teoría de diferenciación similar, prediciendo tres etapas distintas para el proceso de regeneración ósea, validándolo experimentalmente en un modelo de oveja.

Kuiper y colaboradores [Kuiper, 1997] desarrollaron una teoría de diferenciación de tejidos usando la deformación trasversal y el flujo de fluido como estímulos mecánicos que regulan la diferenciación de tejidos y la energía de deformación como estímulo mecánico que regula la reabsorción. Usaron un modelo de elementos finitos axisimétrico y bifásico de una fractura y aplicaron movimientos sobre el hueso cortical en un intento de predecir los patrones típicos de consolidación de fracturas incluyendo el crecimiento del callo. Los resultados mostraron que el aumento del movimiento interfragmentario resultaba en un incremento del tamaño del callo y retrasaba el proceso de consolidación. Lacroix y colaboradores [Lacroix, 2002] predijeron distintos patrones de diferenciación tisular en distintas condiciones de carga y geometría para un callo de fractura fijo. Para ello utilizaron un conjunto de reglas de diferenciación fenomenológicas propuestas por Prendergast y colaboradores [Prendergast, 1997]. Ament y Hofer [Ament, 2000] propusieron un modelo de regeneración tisular basado en un conjunto de reglas de lógica difusa, derivadas de experimentos médicos, utilizando la densidad de energía de deformación como el estímulo mecánico de control del proceso de diferenciación tisular. Bailón-Plaza y van der Meulen [Bailón-Plaza, 2001] estudiaron el proceso de consolidación ósea regulado mediante factores de crecimiento con una geometría fija del callo externo. Para ello utilizaron el método de las diferencias finitas al objeto de simular la regulación secuencial de tejidos y diferentes procesos celulares, incluyendo la migración celular y la producción y reabsorción de la matriz extracelular.

Más recientemente, en Gómez-Benito y colaboradores [Gómez-Benito, 2005] desarrollamos un modelo matemático continuo que simula el proceso de regeneración de fracturas y el crecimiento del callo, así como la síntesis, degradación, daño, calcificación y remodelación de la matriz extracelular con el tiempo. Este modelo es también una particularización de la formulación general indicada anteriormente.

Dependiendo del valor del estímulo (en este caso el segundo invariante desviador del tensor de deformaciones), las células madre pueden diferenciarse a condrocitos, osteoblastos o fibroblastos. Las células madre también pueden morir cuando el estímulo es muy elevado. Además de la diferenciación directa desde células madre (osificación intramembranosa), estas últimas pueden también aparecer como consecuencia de la dife-

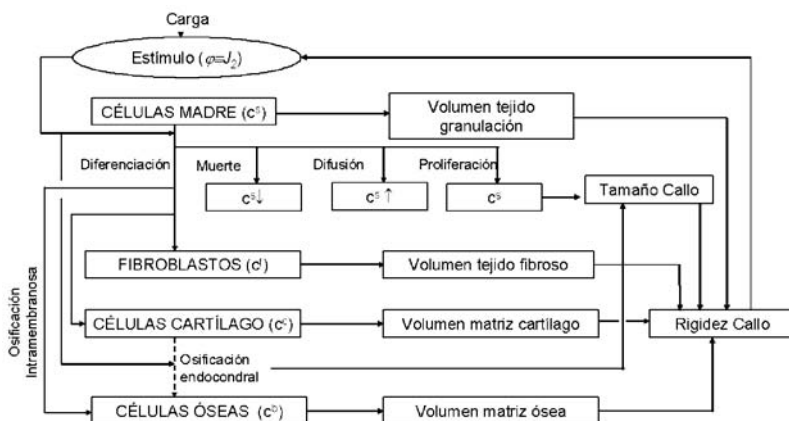


Figura 24. Diagrama de flujo de los distintos análisis realizados en el proceso de simulación.

renciación previa a condrocitos y posterior sustitución por osteoblastos (osificación endocondral). La cantidad de matriz extracelular de cada tejido depende de la correspondiente población celular. Así, las células madre sintetizan tejido de granulación, los condrocitos matriz de tejido cartilaginoso y los osteoblastos matriz ósea. La rigidez del callo queda completamente caracterizada por la fracción volumétrica de cada uno de estos tejidos. Se hipotetiza que la concentración de células madre varía entre cero y un valor máximo de saturación, de forma que cuando se alcanza este valor la única forma de incrementar el número de células es mediante el incremento del volumen del callo óseo.

Para resolver el conjunto de ecuaciones que definen matemáticamente el proceso se utilizó el Método de los Elementos Finitos. Las variables elegidas corresponden a la concentración de cada tipo celular y la fracción volumétrica de cada tejido. En la figura 24 se muestra un esquema del flujo de análisis utilizado que incorpora tres tipos de análisis diferentes acoplados en cada incremento de tiempo. En el primero se determina el valor del estímulo resolviendo un problema mecánico sobre la configuración actual del callo, considerando un comportamiento bifásico con propiedades del material determinadas por la proporción relativa de cada tejido y sus respectivas propiedades individuales. A continuación, se realiza un análisis de difusión con objeto de simular la migración de las células madre. Finalmente, se resuelve un problema termoelástico equivalente para identificar la nueva posición de los nudos de la malla y con ello el tamaño

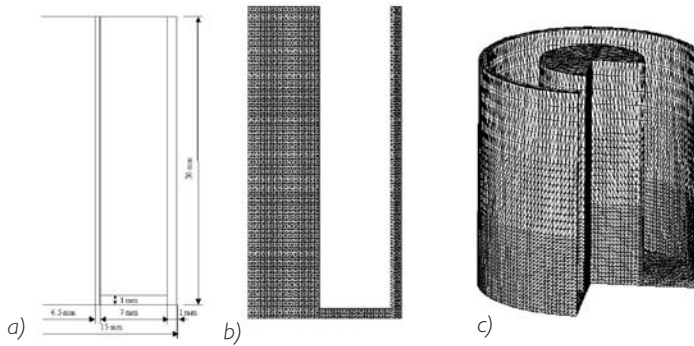


Figura 25: Geometría inicial de la tibia fracturada (a) malla 2D; (b) malla 3D.

y forma del callo derivados de su crecimiento, consecuencia, como se ha indicado, de la proliferación de células madre en condiciones de saturación, y también de la hipertrofia por calcificación de los condrocitos. En este análisis se utiliza la inversa de la densidad celular (células madre o condrocitos) como coeficiente de dilatación y la función de proliferación o de hipertrofia de condrocitos como equivalente de la temperatura.

Con el fin de estudiar el potencial de esta aproximación, se analizó la evolución del callo perióstico en tibia humana y de oveja en muy distintas condiciones. En la figura 25, por ejemplo, se presenta un modelo de tibia humana con espesores de periostio, cortical, endósteo y médula ósea de 1,7, 0,5 y 6,5 mm, respectivamente, geometría simplificada de un cilindro y simetría respecto de la línea de fractura.

Para estudiar la influencia del tamaño de la separación entre fragmentos de la fractura sobre la rigidez y tamaño del callo óseo se simulaban separaciones distintas (1 mm, 2 mm y 6 mm). Los resultados se compararon con un experimento en ovejas realizado por Claes y colaboradores [Claes, 1997]. Se supuso que las diferencias entre la consolidación en ovejas y en humanos son sólo geométricas y temporales pero que no afectan a la biología de la fractura ni a los resultados cualitativos. Se impusieron las mismas condiciones iniciales y la misma historia de carga en todos los casos. La carga corresponde a un desplazamiento axial interfragmentario. Obviamente, la historia de este desplazamiento cambia con el tiempo dependiendo de la rigidez del fijador externo utilizado para tratar la fractura y de la evolución del callo de fractura. En este ejemplo simple se utilizó la

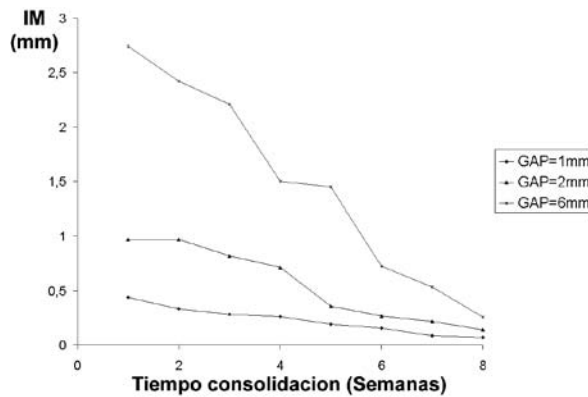


Figura 26. Historia de movimiento interfragmentario para las tres separaciones de fractura.

historia de desplazamientos interfragmentarios medida experimentalmente (figura 26) sobre una fractura de este mismo tipo obtenida por Claes y colaboradores [Claes, 1997]. Como condiciones iniciales se supone que el espacio de la fractura y el canal medular no contienen células, el periostio está lleno de células madre indiferenciadas y existe una pequeña capa de células óseas entre el hueso cortical y el periostio.

En las figuras siguientes se observa la tendencia en la evolución de la concentración de los distintos tipos de células. Cuatro semanas después de la fractura podemos ver (figura 27) cómo, en la separación de 1 mm, el frente de osificación avanza desde el periostio hacia el callo, estando éste ocupado principalmente por células de cartílago (condrocitos), mientras que unos pocos fibroblastos se sitúan entre el callo y el foco de fractura.

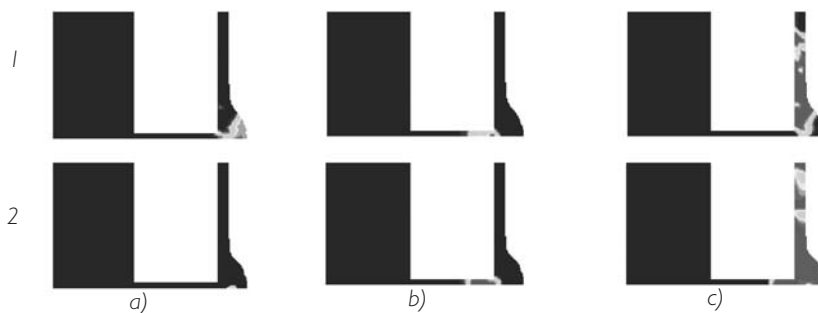


Figura 27. Evolución de la concentración de (a) células de cartílago, (b) fibroblastos, (c) células óseas para una separación de fractura de 1 mm.; 4 semanas (1) y 8 semanas (2) después de la fractura.

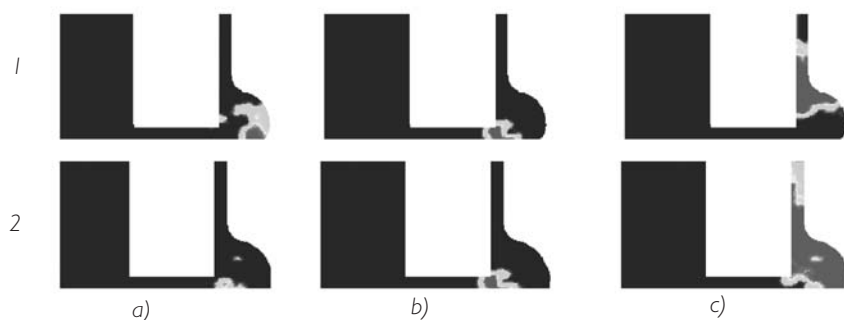


Figura 28. Evolución de la concentración de (a) células de cartilago, (b) fibroblastos, (c) células óseas para la separación de 2 mm.; 4 semanas (1) y 8 semanas (2) después de la fractura.

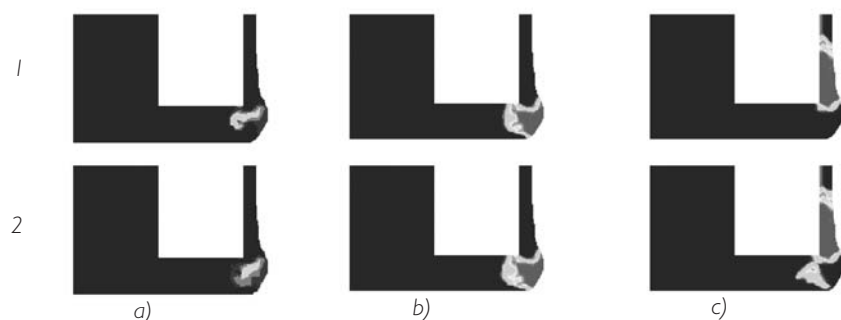


Figura 29. Evolución de la concentración de (a) células de cartilago, (b) fibroblastos, (c) células óseas para la separación de 6 mm.; 4 semanas (1) y 8 semanas (2) después de la fractura.

En la figura 28 podemos observar cómo la tendencia para la separación de 2 mm es la misma, pero en este caso se forma un callo de mayor tamaño y el avance del frente de osificación es más lento. Sin embargo, cuando observamos la evolución en la separación de 6 mm (figura 29), se observa que es distinta a los casos anteriores; el frente de osificación avanza desde el periostio, pero el callo está ocupado por fibroblastos que generan un tejido fibroso de baja calidad. Ocho semanas después de la fractura, las separaciones de 1 mm y 2 mm (figuras 27 y 28) han consolidado formando el puente óseo entre los fragmentos fracturados. Por el contrario, en la de 6 mm, el callo de fractura continúa ocupado por tejido fibroso (figura 29), por lo que en este caso se predice una no-unión o pseudo-artrosis, como de hecho ocurrió en los experimentos de Claes y colaboradores [Claes, 1997].

Si analizamos la evolución del tamaño del callo (figura 30) se puede observar que los resultados computacionales coinciden con los experimentales [Claes, 1997]. El máximo tamaño de callo se obtiene para la separación de 2 mm, y el mínimo para la separación de 6 mm. En la misma forma, se han analizado muchos otros ejemplos, incluyendo el estudio de la influencia de la rigidez del fijador; distintos tipos de carga (axial, flexión, cortante y torsión), o el efecto acelerador de la aplicación de cargas de baja amplitud y alta frecuencia.

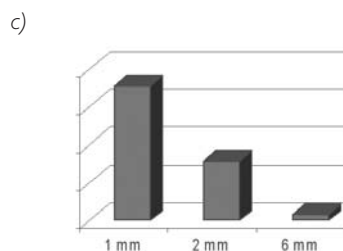
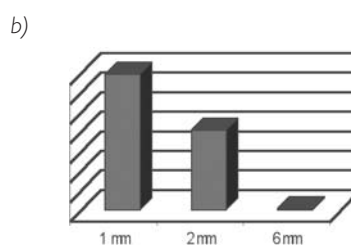
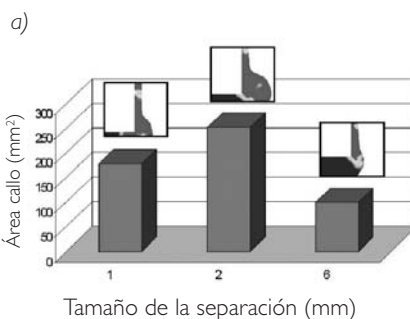


Figura 30. Área del callo de fractura (a); rigidez axial del callo de fractura (b); rigidez a flexión [Claes, 1997] (c); ocho semanas después de la fractura, para las distintas separaciones.

IV.4. Mecanotaxis celular

La relevancia que ha adquirido el estudio del movimiento celular en la investigación en Biología se debe al papel preponderante que desempeña en numerosos procesos fisiológicos y patológicos, como la morfogénesis, la respuesta inflamatoria, la cicatrización de heridas o la metástasis tumoral [Lauffenburger, 1996]. La migración y proliferación celular son igualmente importantes en el campo de la ingeniería de tejidos.

El movimiento celular está guiado por señales procedentes del entorno que permiten conseguir una adecuada organización de los distintos tipos de células y matriz extracelular (MEC) en cada tejido y órgano. La migración celular en respuesta a gradientes de sustancias químicas disueltas o fijadas a la superficie de sustratos se ha estudiado durante años [Wong, 2003].

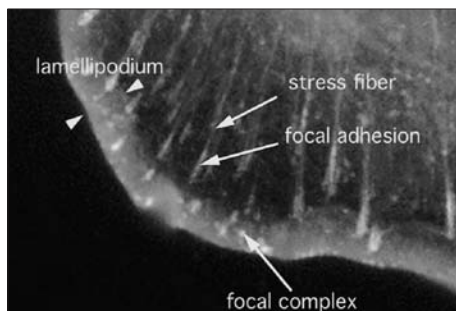


Figura 31: Adhesión focal de una célula T47D.

Recientemente, también se ha investigado la influencia en el proceso de migración celular de factores tales como la rigidez o la topografía del sustrato al que las células están adheridas [Wong, 2003; Engler, 2004]. Entre otros resultados, se ha encontrado que las células presentan un movimiento preferencial hacia áreas de mayor

rigidez o deformación, fenómenos que han sido designados como *durotaxis* y *tensoaxis*, respectivamente. Además, se ha comprobado que la rigidez del sustrato también influye en la proliferación celular; aumentando de un modo significativo la tasa de proliferación en sustratos más rígidos [Ghosh, 2007].

La pregunta que surge de modo natural se refiere a cómo las células son capaces de “sentir” la flexibilidad o la deformación del sustrato sobre el que se encuentran. Existen numerosos trabajos realizados en los últimos años que indican que el mecanismo que poseen las células adherentes para este propósito consiste en anclarse al sustrato y ejercer fuerzas contráctiles para explorar las propiedades mecánicas de su entorno, lo que supone una fase fundamental del proceso mecanosensor [Discher, 2005]. Estas fuerzas activas se generan en el interior de la célula gracias al sistema contráctil actina-miosina y se transfieren a la MEC a través de proteínas transmembranosas de la familia de las integrinas en las regiones denominadas “puntos de adhesión focal” [Bershadsky, 2003] (figura 31). El extremo citoplasmático de las integrinas se une a las fibras de actina del citoesqueleto mediante una red de proteínas intermedias que forman una placa submembranosa. En concreto, se ha encontrado que en sustratos rígidos las células ejercen fuerzas contráctiles de mayor magnitud y presentan zonas de adhesión focal de mayor tamaño y más estables [Saez, 2005]. Además, la aplicación de carga mecánica externa sobre la célula también estimula la formación de adhesiones focales e incrementa la tensión que soporta la placa de proteínas submembranosa. Esta tensión puede dar lugar a una reorganización en la posición de las proteínas de la placa y en las integrinas, o bien un cambio en su conformación que puede desencadenar la generación de alteraciones bioquímicas y moleculares a nivel celular. Por este motivo, el anterior mecanismo, localizado en los puntos de

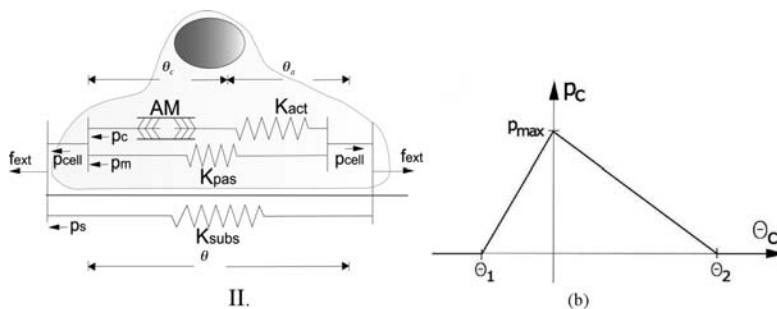


Figura 32: Modelo mecánico de una célula adherente. (a) Esquema de los elementos celulares que desempeñan un papel relevante desde el punto de vista mecánico (b) Dependencia de la fuerza contráctil con el solapamiento de los filamentos de actina y miosina.

adhesión focal, ha sido propuesto como uno de los posibles candidatos a participar en el proceso mecanosensor [Bershadsky, 2003].

El modelado matemático y la simulación computacional pueden proporcionar información relevante sobre estos temas. En particular, se han dirigido numerosos esfuerzos al estudio teórico del mecanismo mecanosensor, proponiéndose modelos basados en la mecánica del proceso [Suresh, 2007], en la termodinámica [Bischofs, 2003] y en la dinámica de las zonas de adhesión focal [Nicolas, 2004]. También ha recibido una atención considerable el modelado del proceso de migración celular, existiendo modelos que permiten reproducir la influencia de las propiedades químicas y mecánicas del sustrato sobre la movilidad de las células [Schwarz, 2006].

Recientemente, hemos propuesto un modelo que permite realizar predicciones sobre los procesos mecanosensores, de migración y proliferación celular [Moreo, 2008]. Los elementos celulares que han sido considerados en nuestro modelo son las fibras de actina, el sistema contráctil actina-miosina y la resistencia mecánica pasiva del resto del cuerpo de la célula, proveniente fundamentalmente de los microtúbulos del citoesqueleto y de la membrana citoplasmática (figura 32). Las integrinas transmembranosas se han considerado, en nuestro caso, perfectamente rígidas. Este esquema está de acuerdo con la hipótesis de tensegridad de la arquitectura celular, según la cual las fuerzas activas transmitidas por las fibras de actina están en equilibrio con la compresión soportada por los microtúbulos y la tensión soportada por el sustrato. Finalmente, también

se han tenido en cuenta posibles fuerzas externas aplicadas directamente sobre la célula o sobre el sustrato⁶.

Las células, además de una convección pasiva —al estar ancladas a la MEC se ven arrastradas por su deformación—, también experimentan un movimiento relativo a la MEC. En la mayoría de los modelos se postula directamente una expresión para el flujo celular [Oster, 1983; Namy, 2004]. Por el contrario, una alternativa consiste en considerar todas las ecuaciones de la teoría de mezclas continuas (continuidad, balance de momentos y energía y desigualdad de la entropía) y encontrar una relación constitutiva para el flujo celular de modo que se satisfaga la desigualdad de Clausius-Duhem. Se pueden encontrar detalles de este procedimiento en un trabajo previo de nuestro grupo [Doblaré, 2005].

Para predecir la interacción célula-MEC y la influencia de las propiedades mecánicas del entorno en el movimiento y la proliferación celular en un fenómeno biológico concreto, como la migración de fibroblastos en la cicatrización de heridas, la migración de células mesenquimales en la superficie de implantes dentales, o la organización de células endoteliales en la angiogénesis, tan sólo sería necesario integrar los procesos biológicos específicos relevantes en este modelo general.

El modelo matemático resultante se ha resuelto numéricamente mediante el método de los elementos finitos realizándose simulaciones de movimiento celular sobre sustratos planos a lo largo de los que existe un gradiente de rigidez o de deformación, obteniéndose resultados de acuerdo con las observaciones experimentales. Bajo las hipótesis antedichas, el modelo predice que la tensión celular aumenta al incrementar la rigidez del sustrato (figura 33a). Este comportamiento ha sido efectivamente observado en ensayos experimentales con fibroblastos sobre láminas de poliacrilamida [Lo, 2000]. Lógicamente, la tensión celular tiende a saturarse con rigideces del sustrato muy elevadas. De manera interesante, a medida que la rigidez pasiva de la célula (debida a los microtúbulos) aumenta, la tensión activa contráctil también aumenta, aunque la tensión neta celular disminuye (figura 33b). Esto se debe a que los microtúbulos absorben una proporción mayor de tensión activa a medida que su rigidez aumenta. Esta predicción se encuentra de acuerdo con ensayos experimentales llevados a cabo con células humanas del músculo liso del tubo

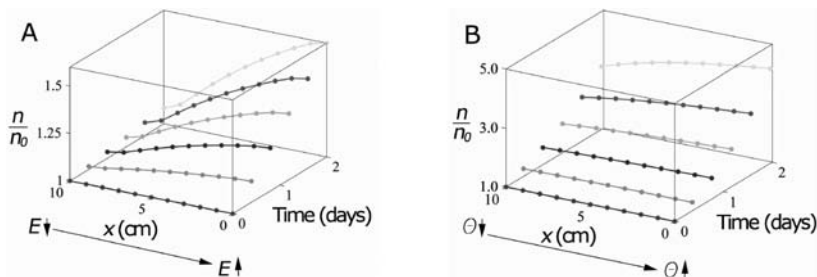


Figura 33: Evolución de la concentración celular a lo largo de la línea media de un sustrato bidimensional. (a) Sustrato con un gradiente de rigidez. (b) Sustrato con un gradiente de deformación.

respiratorio en las que la disrupción de los microtúbulos con colchicina produjo un aumento de la tracción celular de un 13% [Wang, 2001].

Bajo estos supuestos se puede calcular la energía consumida por el sistema contráctil de la célula, obteniéndose que ésta disminuye al aumentar la rigidez del sustrato (figura 33a), lo que implica que la migración preferencial de las células hacia regiones del entorno más rígidas se ve acompañada por una disminución en los recursos energéticos necesarios para generar contracción.

Una situación diferente se da cuando la deformación del sustrato se impone mediante la aplicación de cargas externas. En este caso, cuando el sustrato está sometido a deformación mecánica baja, tanto la tensión activa como la pasiva contribuyen a la tensión celular. Por el contrario, cuando el sustrato está sometido a deformaciones elevadas de tracción o compresión, la tensión contráctil tiende a cero, puesto que la superposición de los filamentos de actina y miosina se encuentra lejos de su nivel óptimo. Sin embargo, la tensión neta celular aumenta de modo continuo al incrementar la deformación, debido a la contribución de los elementos pasivos de la célula, que siempre están en juego (figura 33b). Por ello, tanto un aumento de la rigidez del sustrato como un incremento de su deformación, tienen el mismo efecto sobre la tensión neta celular. De acuerdo con la hipótesis básica de este modelo que establece que la tensión neta celular es el detonante de la reacción bioquímica celular originada en el proceso de mecanotransducción, los resultados sugieren que las células se deben comportar de un modo similar en sustratos rígidos o deforma-

dos. Precisamente esto es lo que se observa experimentalmente, puesto que las células demuestran tener la misma preferencia hacia regiones rígidas [Wong, 2003; Lo, 2000] y deformadas [Belousov, 2000].

Sin embargo, es preciso realizar una observación concerniente a las diferencias entre los dos posibles orígenes físicos de la fuerza activa celular: la rigidez natural del sustrato o su deformación debida a cargas externas. Por un lado, cuando las cargas externas no son significativas, la deformación del sustrato se debe a las fuerzas ejercidas sobre él por las células y, en consecuencia, la tensión celular está controlada por la rigidez del sustrato. En este caso, la tensión celular varía bruscamente con la rigidez en sustratos flexibles, aunque para valores de rigidez superiores a un cierto umbral, la tensión se satura en un valor casi constante. Esto sugiere que la célula es capaz de percibir y responder a la flexibilidad del sustrato, siempre que éste no sea excesivamente rígido. Por el contrario, cuando el efecto de las cargas externas aplicadas sobre el sustrato predomina sobre la fuerza activa, la tensión celular se encuentra controlada por la deformación del sustrato, que ahora depende de la magnitud de la carga externa. En este caso la tensión celular nunca se satura, puesto al deformar continuamente la célula, siempre se incrementa la tensión que soporta.

Se pueden extraer dos propiedades del modelo. En primer lugar, las células tienden a migrar hacia regiones donde su tensión neta celular es mayor que, según los resultados mostrados en el apartado previo, se corresponde con entornos más rígidos o deformados. En segundo lugar, las células tienden a difundir hacia zonas de menor densidad. Es importante remarcar que esta expresión establece que la motilidad efectiva de una población celular disminuye a medida que aumenta la tensión neta celular; es decir, cuando aumenta la rigidez del sustrato. La difusividad es proporcional al cuadrado de la velocidad media de avance de la célula, por tanto, nuestro modelo predice una movilidad celular menor cuando se incrementa de la rigidez del sustrato (figura 33a), lo que se ha encontrado en fibroblastos sobre sustratos de poliacrilamida recubierta de colágeno [Lo, 2000] y sobre hidrogeles de hialuronano y fibronectina [Discher, 2005]. Más aún, la reducción del coeficiente de difusión equivalente resulta ser menos pronunciado para densidades celulares altas. Este resultado es lógico, ya que es razonable pensar que la inhibición celular por contacto más que la rigidez de la matriz extracelular es la que dirige el movimiento celular para densidades celulares elevadas. Este descu-

brimiento sugiere que las dos características distintivas del comportamiento celular citadas tales como son la durotaxis y la tensotaxis, por un lado, y la dependencia de la velocidad celular con la rigidez, por otro, pueden estar reguladas por el mismo mecanismo intracelular.

En nuestro modelo, la orientación celular, y por tanto, la anisotropía de las fuerzas activas, no ha sido considerada, lo que puede ser razonable para condrocitos pero no para otros tipos celulares como los fibroblastos, las células musculares vasculares lisas o las células madre mesenquimales, que adoptan una morfología bipolar, especialmente en tejidos sometidos a deformación no isótropa o en sustratos microestructurados direccionalmente. Este efecto, podría tenerse en cuenta mediante la consideración de los tensores completos de deformación, tensión y elásticos, incluyendo en estos últimos el carácter anisótropo.

Este modelo de migración se ha aplicado en nuestro grupo a la primera fase de la adhesión celular a implantes dentales, considerando ahora no sólo la componente de estímulo mecánico, sino también la señalización inducida por las citoquinas plaquetarias y la diferente adherencia de las mismas, dependiendo de la rugosidad de la superficie y el estímulo mecánico. Con ello, hemos sido capaces de demostrar que el proceso de formación del frente óseo sigue un esquema de onda viajera entre varios puntos de estabilidad, cuya aparición y velocidad depende de la den-

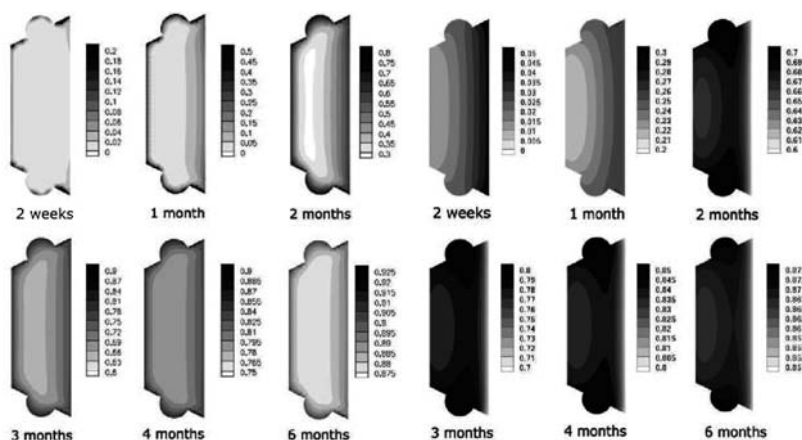


Figura 34: Simulación computacional de la osteointegración por contacto (a) y a distancia (b) sobre un implante dental con superficie rugosa: evolución temporal de la fracción de hueso lamelar.

sidad celular inicial y del grado de estimulación mecánica. Asimismo pudimos simular de forma efectiva los dos tipos de osteointegración encontrados en la práctica: por contacto (desde el implante hacia la superficie del hueso circundante) y a distancia (desde la superficie del hueso hacia la del implante) y su dependencia de la topografía o rugosidad del implante (figuras 34).

V. BIOMIMÉTICA E INGENIERÍA TISULAR. IMITANDO A LA NATURALEZA

Todo arte es imitación de la Naturaleza.

Lucio Anneo Séneca

V.1. Biomimética. Concepto y aplicaciones

En las secciones anteriores he intentado dejar claros algunos conceptos relevantes entre los que destaca la enorme eficiencia del diseño biológico para producir estructuras con la menor cantidad de material y energía. Los seres vivos son capaces de autorrepararse mediante procesos completamente reciclables, operan de forma silenciosa y dan lugar a formas estéticamente agradables y de alta durabilidad. Todas estas cualidades positivas están siendo consideradas en las últimas décadas, si no mucho antes (piénsese en Leonardo y los muchos otros científicos que tomaron a la Naturaleza como objeto de emulación), como modelos para el diseño artificial.

Janine M. Benyus [Benyus, 1997] llegó al convencimiento de la necesidad de imitar a la naturaleza simplemente a partir de su idea de perfección. A continuación se incluyen tan sólo algunos pocos ejemplos que llevaron a esta autora a tal convencimiento:

- Los colibrís son capaces de cruzar el Golfo de Méjico con el equivalente a menos de 3 gramos de gasolina.
- Las libélulas son mucho más maniobrables que cualquier helicóptero construido.
- El sistema de calefacción y aire acondicionado de los termiteros es muy superior a cualquiera construido por el hombre en términos de eficiencia energética.
- El transmisor de alta frecuencia de los murciélagos es mucho más eficiente y sensible que los sistemas de radar creados hasta el momento.
- Las abejas, tortugas y aves son capaces de navegar y orientarse en muy largas distancias sin necesidad de mapas.
- La triple hélice de ADN almacena la información de todos y cada uno de los seres vivos.



Figura 35. *Tela de araña.*

Éstos son sólo algunos ejemplos de los mecanismos biológicos que han suscitado tal interés y cuyo potencial puede enriquecer muchas áreas tecnológicas. Analizaremos en detalle un único ejemplo más: la seda de las arañas, bien conocida y extensamente analizada en nuestro país por el grupo del Prof. Manuel Elices [Pérez-Rigueiro, 2007] (figura 35). La seda tejida por las arañas tiene un diámetro de alrededor de 1 micrómetro y es cinco veces más resistente que el acero para el mismo espesor. Puede alargarse hasta cuatro veces su longitud inicial y es tan ligera que el tejido necesario para dar la vuelta al mundo pesaría 320

gramos. Estas características pueden, sin embargo, encontrarse individualmente en algunos otros materiales, lo absolutamente excepcional es encontrar todas ellas juntas en uno solo. No es en absoluto fácil encontrar un material que sea, al mismo tiempo, altamente extensible y resistente.

Como en muchos otros materiales biológicos, la superioridad de la seda de araña se encuentra en su composición química y microestructura. El material base es la queratina, una proteína formada por cadenas helicoidales de aminoácidos unidas de forma cruzada y limitadas por enlaces ligeros de hidrógenos que le otorgan la elasticidad. La queratina es el bloque básico de sustancias como el pelo, las plumas, uñas y piel. Se ha identificado que las arañas endurecen la queratina base mediante acidificación. En el conducto por el que pasa la seda antes de salir del cuerpo del animal, células especializadas eliminan agua de la proteína líquida. Los átomos de hidrógeno del agua se bombean a otra parte del conducto donde crea un baño ácido. Cuando las proteínas de la seda entran en contacto con este ácido se pliegan y forman puentes, endureciendo la seda y dando lugar a un material mucho más resistente y elástico que el kevlar, uno de los materiales más flexibles y resistentes fabricados por hombre. De hecho, si el plegado de las proteínas se pudiese conseguir sin

defectos en la misma forma que lo hace la araña, se podrían producir industrialmente trenzados basados en seda con propiedades desconocidas entre los materiales artificiales.

Ésta es sólo una de las estructuras incomparables que maravilla a los científicos y que abren la esperanza de su emulación para crear nuevos materiales, mecanismos y tecnologías, beneficiosos para el ser humano. El término que hoy día se utiliza para describir la imitación de los sistemas y diseños biológicos es el de Biomimética.

Según aumenta nuestra información y se incrementan las posibilidades tecnológicas, el potencial de la Biomimética se hace cada vez más evidente. Así, no son sólo las propiedades de rigidez, flexibilidad o resistencia, sino que, como hemos dicho, al contrario que los materiales inertes, los tejidos vivos son capaces de autorreparar defectos o daños producidos por agresiones externas. Hace tan sólo unos años que ha comenzado una verdadera carrera por conseguir materiales autorreparables basados en polímeros que pueden autorrenovarse [White, 2001] o en materiales polifásicos con adhesivo intersticial que fluye rellenando las microgrietas, movido por la tensión local generada por la propia apertura de la grieta [van der Zwaag, 2007].

Derivado de todo ello, se nos presenta una pregunta inmediata. En lugar de imitar a la naturaleza en cuanto a propiedades ¿por qué no intentar fabricar los propios materiales y tejidos naturales? Y, en seguida ¿por qué no fabricar órganos completos no ya artificiales sino idénticos a los biológicos? Una respuesta positiva a esta pregunta tendría consecuencias dramáticas en el futuro de la Biomedicina. Precisamente, la reparación y sustitución natural de tejidos y órganos por otros fabricados y no procedentes de transplantes es el objeto de trabajo de una nueva rama de la Medicina como es la Medicina Regenerativa y, en el campo específico de los materiales titulares, de la Ingeniería Tisular.

V.2. Ingeniería de tejidos

La Ingeniería de Tejidos cubre un amplio campo en el que se aplican los principios de la ingeniería y de las ciencias de la vida al desarrollo de sustitutos biológicos con el objetivo de restaurar, mantener o mejorar las fun-

ciones de tejidos y órganos [Skalak, 1988]. Para dar una idea de su importancia, en la actualidad son aproximadamente 17.000 las personas en Estados Unidos aprobados médicamente para recibir un trasplante de hígado. Sin embargo, sólo existen unos 5.000 hígados disponibles anualmente. El tiempo medio de espera para estos pacientes es de dos a tres años, y entre el 20 y 30% de éstos no lo sobreviven. Además, el 30% de quienes reciben el trasplante fallecen a los 5 años, mientras que el resto son susceptibles a enfermedades derivadas del trasplante como problemas en el sistema renal y aumento del riesgo de padecer cáncer; y cada uno de ellos cuesta una media de 25.000\$ año al sistema sanitario.

En el contexto de la Ingeniería de Tejidos, es habitual utilizar de forma temporal o permanente un soporte estructural denominado andamio con objeto de soportar las primeras cargas y proveer a las células de un lugar donde adherirse, proliferar y diferenciar en su caso, sirviendo de guía para la formación de nuevo tejido. Habitualmente se requiere también que el material componente del andamio degrade a lo largo del tiempo de forma que vaya siendo sustituido de forma progresiva por nuevo tejido que será quien, finalmente, llene el defecto original [Hutmacher, 2000]. Para que todo ello se produzca de forma adecuada, es necesario que el diseño del andamio disponga de una microestructura particular que favorezca, tanto el anclaje y motilidad celular como su nutrición. Para ello hay que garantizar valores de porosidad, rigidez y resistencia de tales andamios, que permitan el desarrollo de un ambiente mecánico dentro del rango fisiológico y la difusión de los fluidos biológicos, consiguiendo con ello la regeneración tisular pretendida.

Para Ingeniería Tisular en tejido óseo, por ejemplo⁷, el procedimiento habitual sigue estos tres pasos: primero se obtienen células madre mesenquimales o células óseas (osteoblastos y preosteoblastos) del mismo paciente o de un donante mediante aspiración directa bien de la médula ósea o del periósteo [Owen, 1985]. Sin embargo, el número de células madre adultas en médula fresca es muy bajo, alrededor de una por cada 10.000 células nucleadas y decrece con la edad. Es por ello que el segundo paso consiste en amplificar el número de estas células en una serie de pasajes de cultivo⁸. Los procesos de cultivo y posterior sembrado en el andamio se realizan de forma más eficiente en biorreactores que eliminan las limitaciones de transporte de masa al interior del andamio y pro-

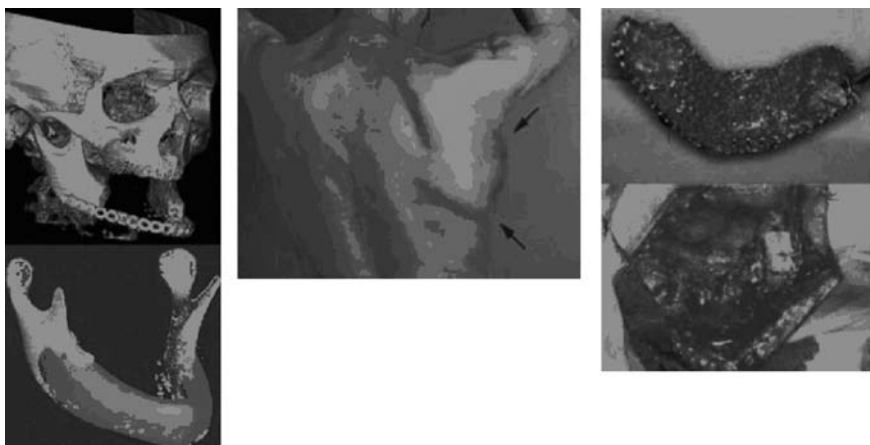


Figura 36. Regeneración de una mandíbula humana.

mueven la perfusión cíclica de fluido con células proveyendo de nutrientes, eliminando residuos, aumentando el número de células adheridas al andamio y, finalmente, estimulando la proliferación y diferenciación celular mediante la tensión tangencial inducida por el flujo del fluido [Holtorf, 2006]. El tercer paso es la implantación *in vivo* donde comienza la formación de nuevo tejido y la degradación del andamio, tal como se ha indicado. Es de destacar, en este caso, que la incorporación del andamio modifica la rigidez y condiciones mecánicas locales del hueso, dando lugar a un proceso simultáneo de remodelación ósea interna y externa al andamio, controlado por las cargas existentes, las características específicas del andamio y el proceso de degradación.

Ya se han producido algunos éxitos realmente espectaculares. Como ejemplo puede citarse el trabajo de Warnke y sus colaboradores [Warnke, 2004] que generaron una sección completa de mandíbula a partir de una estructura base de titanio sobre la que se depositaron células madre que dieron lugar al tejido óseo que esculpió la mandíbula final (figura 36). Otro resultado muy reciente, presentado este mismo año, utilizó como andamio la estructura natural de un corazón completo de rata pero descelularizado, desactivando con ello la respuesta inmunológica celular y consiguiendo un andamio de características completamente naturales [Ottl, 2008]. Con posterioridad, este andamio singular fue sembrado con miocardiocitos de otra rata en la forma convencional, de forma que se pudo observar su proliferación e incluso un primer indicio de ca-

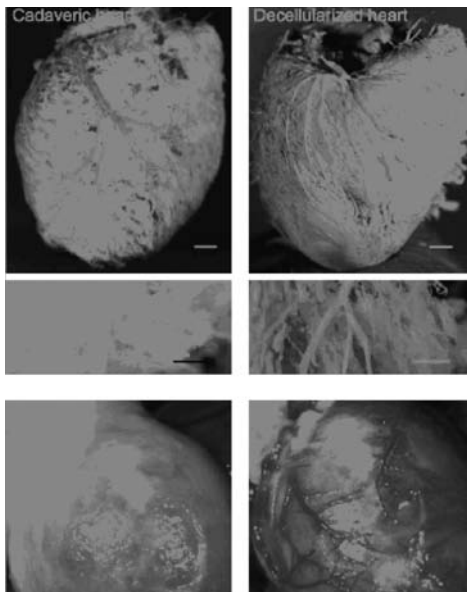


Figura 37. Regeneración de un corazón de rata.

pacidad funcional (figura 37). Otros muchos casos, aunque quizás menos espectaculares, se están utilizando en la práctica clínica diaria.

Pero, aunque éxitos como éstos prueban que, en teoría, la ingeniería de tejidos es posible, la aplicación rutinaria de tales estrategias todavía permanece fuera de nuestra capacidad actual. Ello no es ninguna gran sorpresa, ya que la utilización extensiva de esa nueva ingeniería requiere de un mucho mayor y mejor entendimiento de los

principios de la formación de tejidos del que disponemos en este momento, desde los fundamentos de la biología celular hasta la física y biomecánica de la formación de patrones tisulares. Para complicar aún más (o quizás para enriquecer) el problema, este objetivo impone la colaboración de científicos especialistas en una gran variedad de disciplinas tales como biólogos celulares y moleculares, cirujanos y médicos, especialistas en materiales, ingenieros, matemáticos y otros, cada uno de los cuales ve el problema desde su perspectiva particular. La integración práctica de estas diferentes formas de entendimiento está siendo, sin embargo, una rica fuente de oportunidades y retos científicos. En particular, la colaboración entre biólogos y especialistas en modelado y simulación está dando lugar a formas de pensamiento alternativas y a menudo innovadoras, propias de la investigación transdisciplinar.

Un elemento de importancia esencial en estas aplicaciones lo constituye la influencia del entorno específico en el que se desarrollan los procesos celulares implicados. Son muchos los materiales utilizados para andamios, incluyendo polímeros sintéticos o naturales, en general degradables, y también sustratos cerámicos e incluso metálicos, sobre todo en aplicaciones de tejidos duros. El grupo de la académica Dra. María Vallet es referencia internacional en este contexto [Vallet-Regí, 2008]. Además, debe tenerse

en cuenta la posibilidad de funcionalizar estos materiales con moléculas que promuevan la adhesión de algún tipo especial de célula. Esta estrategia es crucial a la hora de controlar el comportamiento celular en la superficie del andamio y su producción de matriz extracelular. Otro factor es el entorno mecánico, siendo por tanto relevante profundizar de nuevo en la caracterización de los mecanismos de mecanorrecepción y mecanotransducción.

En este escenario, el éxito del proceso está directamente relacionado con las propiedades del andamio tales como la biocompatibilidad, tamaño y distribución del poro, porosidad global, cinética de degradación, propiedades mecánicas, permeabilidad, hidrofiliicidad y presembrado entre otras muchas. Los trabajos de Hutmacher y Rezwan [Hutmacher, 2000; Rezwan, 2006] entre otros muchos, son muy útiles como guías cualitativas para la selección del andamio. Sin embargo, el proceso completo para su diseño de un andamio en una aplicación específica es muy caro y exige multitud de ensayos de gran duración y costo. Es por ello que los modelos matemáticos y métodos computacionales son muy útiles, tanto para la reducción del costo como para la validación de hipótesis de trabajo y la evaluación de la influencia relativa de distintos parámetros en experimentos virtuales, muchas veces imposibles de realizar físicamente por razones éticas o de disponibilidad de pacientes específicos. Asimismo, el modelado del comportamiento funcional de tejidos vivos es esencial para comprender y posteriormente reproducir las condiciones fisiológicas reales en las que se producen los procesos celulares *in vivo*. Finalmente, el acoplamiento con modelos bioquímicos es de enorme importancia para conseguir una mejor comprensión de la influencia relativa de fenómenos tan relevantes como la mecanotaxis, la quimiotaxis o la mecanotransducción.

Desde el punto de vista matemático, éste es un problema complicado en el que interaccionan dos escalas espaciales y temporales muy definidas: el nivel tisular y el nivel de la porosidad del andamio. Habitualmente, los modelos que se han venido desarrollando para analizar diseños de andamios se han centrado tan sólo en una de estas dos escalas. Por ejemplo, a la escala del tejido (macroscópico), varios autores han tratado el problema de regeneración tisular en cartílago [Kelly, 2006], utilizando diferentes teorías de diferenciación celular [Prendergast, 1997]. Otro estudio sobre

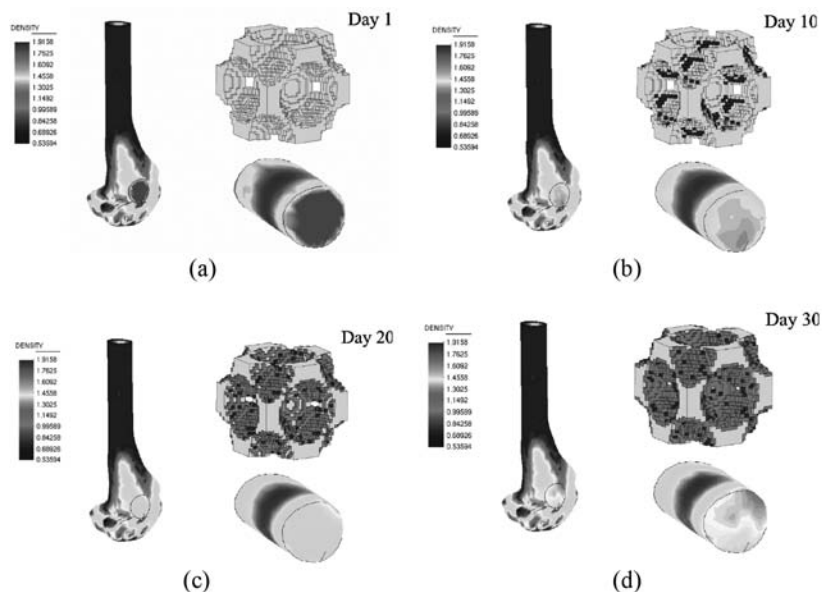


Figura 38. Simulación multiescala de la regeneración de tejido óseo en un andamaje tisular implantado en el cóndilo femoral de un conejo. En la figura se ilustra el órgano y andamaje (escala a nivel de tejido o escala macro) así como la microestructura del andamaje (considerándose periódica) en el punto medio macroscópico del mismo (escala a nivel de poro o escala micro). Los resultados se muestran en términos de densidad aparente (g/cc) en la escala macro y como distribución del nuevo tejido óseo formado distinguiéndose entre tejido inmaduro (color azul), tejido maduro (color magenta). (a) 1 día después del implante, (b) 10 días después del implante, (c) 20 días después del implante, (d) 30 días después del implante.

la simulación de la regeneración de tejido óseo en el interior de un andamio, teniendo hasta cierto punto en cuenta el carácter de la microestructura en las propiedades macroscópicas, fue presentado por nuestro grupo [Sanz-Herrera, en prensa (a)]. En la otra escala, el efecto de la microestructura del andamio sobre las propiedades globales se ha estudiado por muchos autores [Hollister, 2002], utilizando técnicas de homogeneización matemática y técnicas CAD conjuntamente. Ello permite controlar algunas propiedades mediante el control del tamaño de poro y la porosidad global. En esta misma escala, la regeneración ósea en una celda unidad se simuló en [Adachi, 2006], utilizando conceptos e hipótesis de modelos matemáticos de remodelación ósea. Recientemente, Byrne y colaboradores (Byrne, 2007) presentaron un modelo mecanobiológico aplicado a una celda unidad de un andamio para estudiar la influencia de varios factores en la regeneración tisular bajo carga axial.

Aún más recientemente, hemos propuesto en nuestro grupo un modelo matemático que atiende a las dos escalas micro-macro que se ha aplicado al estudio de regeneración ósea en un andamio de ácido poliláctico [Sanz-Herrera, en prensa (b)]. En dicho estudio se obtienen las propiedades macroscópicas (permeabilidad y rigidez) a partir de la microestructura, incluyendo en ella la evolución del tejido óseo generado a lo largo del tiempo, es decir, tales propiedades evolucionan. Ello se realiza mediante técnicas de homogeneización. A nivel macroscópico y con dichas propiedades se resuelven simultáneamente los problemas mecánico y de degradación. Los valores obtenidos en ambos se trasladan a nivel microscópico, donde se elimina material del andamio según los resultados del problema de degradación, mientras que el estímulo mecánico local es traducido mediante una regla apropiada de mecanotransducción en la producción de tejido óseo que es colocado en cada celda local. Los problemas macroscópicos se resuelven mediante el denominado método de Voxel-FEM y cada celda individual se resuelve a nivel microscópico en paralelo en un procesador distinto consiguiendo acelerar el proceso y hacerlo viable. En la figura 38 se muestra algunos de los resultados obtenidos mediante este procedimiento que coinciden cualitativamente con algunos resultados experimentales disponibles

VI. CONCLUSIONES Y COMENTARIOS ADICIONALES

La mente intuitiva es un regalo sagrado y la mente racional su fiel sirviente. Hemos creado una sociedad que honra al sirviente y ha olvidado el regalo.

Albert Einstein

Michael Gibbons y colaboradores han desarrollado una nueva teoría que trata de explicar las principales características del proceso de creación, difusión y transferencia de conocimiento en la nueva sociedad que se está configurando. En su obra *The New Production of Knowledge* [Gibbons, 1997] argumentan que la dinámica de la ciencia y la investigación en las sociedades contemporáneas ha cambiado, de forma que, además del sistema tradicional de producción de conocimiento (modelo M1 según Gibbons), ha aparecido otro, caracterizado por una mucho mayor interacción entre los esquemas de producción científica, tecnológica e industrial (modelo M2).

La idea de que la producción, asimilación, adaptación y divulgación del conocimiento ocurre principalmente en el “sector ciencia-tecnología”, mientras el resto de la sociedad aguarda para hacer uso del mismo, resulta cada vez menos adecuada y por ende menos útil para conceptualizar el desarrollo científico-tecnológico, orientarlo, coordinarlo y asignarle fondos. El monopolio de esta producción, habitualmente asociado a universidades e institutos de investigación, se ha perdido. Ello ha conducido a una tremenda diversificación y propiciado el incremento del número y tipo de lugares de producción de conocimiento.

Como consecuencia, esta nueva forma de producción no está tan jerarquizada, es más transdisciplinar, y está caracterizada por formas organizativas más heterogéneas. Así, los recursos humanos son más móviles y cambiantes, mientras que la organización de la investigación se ha convertido en más abierta y flexible, tratando de tener en cuenta los muy distintos tipos de agentes y recursos materiales involucrados. Las fronteras organizacionales son ahora más difusas, la noción de competencia institucional y personal también se redefine.

Otro elemento se refiere a la importancia fundamental de las redes en un sentido más amplio: de comunicación, información, colaborativas, de apoyo mutuo, de presión, etc. Las “agrupaciones” (*clusters*) y las “redes sociales” son palabras de moda, que alcanzan en ocasiones el conjunto del planeta y crecen en densidad y conectividad. Una poderosa red global, con múltiples conexiones, personas capaces e instituciones comprometidas, permite ir mucho más allá en la colaboración entre proyectos e ideas, una utilización más extensa y eficiente del conocimiento disponible y proyectos mejor focalizados y con mayor probabilidad de éxito.

Pero es que además, son “las conexiones”, o, equivalentemente, las fronteras, las interfases, las heterogeneidades, las zonas de fuerte gradiente donde se puede generar mucha entropía, los lugares donde se producen los desequilibrios, la generación de energía y en este contexto, donde más aumenta la probabilidad de generación de nuevo y valioso conocimiento. La transferencia de conocimiento entre disciplinas, el aprovechamiento conjunto del acervo común permiten la aparición de nuevos descubrimientos, en muchas ocasiones inesperados y de enorme importancia. Siguiendo con el símil, el “protocolo de comunicación”, es decir, el lenguaje común, es también esencial. En ocasiones, sin embargo, se hace necesario el uso de una “interfaz”, de un “traductor”. El papel del “integrador”, del investigador, quizás menos especializado, pero capaz de entender varios lenguajes y hacerse entender por distintas comunidades es cada vez importante. Tras siglos de convencimiento de la imposibilidad de aparición de nuevos leonardos, la accesibilidad del conocimiento y la ubicuidad de la información incrementan el valor de este perfil profesional, cercano por concepto, aunque desde luego no por genio, intuición magnífica y adelantado a su tiempo, al del gran toscano.

Mi opinión personal es que el ingeniero está especialmente preparado para ejercer este papel. Su perfil práctico, más cercano a las herramientas que a la profundidad científica, su interés en la aplicación y su convicción sobre la necesidad de dar soluciones, le permiten entender mejor los objetivos globales de distintos colectivos científicos, aun a costa de no dominar completamente sus técnicas más especializadas. Asimismo, la tecnología se ha hecho inevitable, acerca profesionales y obliga al establecimiento de estas conexiones. De hecho, el ingeniero se ha convertido en imprescindible en cualquier grupo multidisciplinar, tanto para

la resolución o apoyo en problemas tecnológicos, como para ejercer su papel de centro de conexión.

Uno de los ámbitos de mayor importancia en la actualidad, tal como he tratado de demostrar, y donde esta comunicación transdisciplinar se hace evidente, es la Biomedicina. Dentro de ella, la Mecánica de Materiales alcanza una relevancia difícilmente discutible. Aquí se han mostrado tan sólo algunos ejemplos en Biomecánica Tissular, Mecanobiología Celular e Ingeniería de Tejidos en los que he tratado de dejar clara su aplicabilidad al mejor entendimiento del comportamiento del cuerpo humano, a la mejora de las técnicas de rehabilitación y cura de patologías variadas y en la planificación preoperatoria y ayuda a la toma de decisión en cirugía, así como en el diseño de implantes y andamios para Medicina Regenerativa.

Su importancia futura será, sin duda, aún mayor: La revolución biomimética en marcha tendrá una influencia decisiva en la Humanidad. Sin embargo, para avanzar en la misma, es imprescindible sobrepasar las limitaciones, tanto históricas como organizativas de la enseñanza actual, basada únicamente en el rígido clásico esquema disciplinar. La perspectiva transdisciplinar complementaria nunca ha conseguido disponer de raíces suficientemente fuertes en la organización académica.

El desarrollo de las estructuras disciplinares de pensamiento dentro de las universidades durante el siglo XIX produjo al mismo tiempo "entendimiento y ceguera". Entendimiento mediante el análisis cada vez más profundo en materias gradualmente más específicas. Pero también ceguera, ya que esta especificidad se ha conseguido a expensas de una visión más global. El siglo XX puede muy bien considerarse como el de la hiperespecialización. Mediante la división progresiva del trabajo, el ser humano ha alcanzado cotas inimaginables de progreso económico e intelectual. Sin embargo, la especialización ha acabado por convertirse más en institucional que en una verdadera demanda intelectual. Temas como la legitimación profesional, los modelos de financiación, o los avances en la carrera profesional individual, conducen a expertos magníficos en áreas cada vez más pequeñas. La transdisciplinariedad, las excursiones fuera de los ámbitos reconocidos como propios por una disciplina son normalmente penalizados en aras del mantenimiento de un orden institucional excesivamente estático.

El esquema organizativo se basa todavía en departamentos y centros disciplinares, dejando, en el mejor de los casos, la aproximación holista a centros que las universidades perciben como *en pero no de sí mismas*. Este aspecto es de particular importancia en nuestro país, uno de los más conservadores en la identificación y consolidación de nuevos perfiles derivados de disciplinas emergentes y, más aún, de aquellos otros que suponen una concepción más multi o transdisciplinar. Sin embargo, el intelecto humano no está confinado, es curioso, crea conexiones y busca la verdad en muchas esferas simultáneas. En mi opinión, es imprescindible abrir las puertas, airear la casa. La investigación de calidad no es la que mejor se alinea con los cánones al uso, sino la que abre nuevas perspectivas de futuro, aquella que hace honor a la frase de Einstein que abre esta sección.

El reto del siglo XXI será la síntesis e integración del crecimiento exponencial del conocimiento humano, en un todo inteligible. Quiero, por tanto, desde estas líneas, animar a los jóvenes a romper el “dogma disciplinar”, de forma que, manteniendo la excelencia en el análisis, la complementen con la dinámica transdisciplinar.

AGRADECIMIENTOS

*Un maestro afecta eternamente; nunca se sabe cuándo
acaba su influencia.*

Henry Adams

Para concluir, es de justicia reconocer y agradecer en este momento a todas aquellas personas, colectivos e instituciones, que han sido partes esenciales de mi vida personal y profesional y que han contribuido decisivamente a que se hayan cumplido una gran parte de las metas que me tracé cuando joven y, aún más importante, que han permitido que la renuncia al resto de ellas que la madurez impone, haya sido no sólo fácil, sino sobrecompensada por otras satisfacciones que no era posible imaginar entonces.

En la Introducción lo hice con la Academia y los académicos en su conjunto por su confianza en mi persona y por la distinción que supone este nombramiento. Siguiendo con el apartado de colectivos e instituciones quisiera empezar agradeciendo a la Universidad de Zaragoza, y también por extensión a toda Zaragoza y Aragón, a las instituciones con las que he tenido ocasión de colaborar y, especialmente, a todos mis compañeros de la Escuela de Ingenieros Industriales y hoy Centro Politécnico Superior e Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, por su acogida y tratamiento durante estos casi veinticinco años que llevo aquí vividos. En todo momento me he sentido valorado, respetado y querido.

También quisiera agradecer el apoyo y confianza de tantas instituciones, grupos y personas que han posibilitado nuestro trabajo. No sólo financiándolo, sino sobre todo comprendiéndolo o sustentándolo con sus conocimientos complementarios, datos imprescindibles, críticas constructivas y, en definitiva, contribuyendo a su crecimiento.

Ahora, si me lo permiten, querría descender a un apartado más cercano, el de las personas. Son muchas a las que por una u otra razón debo agradecer su amistad, cariño y ejemplo. Todas y cada una ha tenido un papel esencial en mi vida y aunque no es mi intención olvidar a ninguna, sé que

lo haré por olvido momentáneo o por limitaciones de espacio. Pido por ello perdón por anticipado a los que merecen ser aquí citados pero no aparecen.

En primer lugar, a todos mis profesores de infancia y juventud, en particular a aquellos que fomentaron mi vocación en el colegio Fray Albino, el Instituto Séneca y la Escuela de Ingenieros Industriales de Sevilla. Obviamente no es posible citar a cada uno de ellos, por lo que quiero personalizarlos en quien considero mi maestro en el sentido más genuino y amplio de la palabra, Enrique Alarcón, miembro distinguido de esta misma Academia y Dr. Honoris Causa por la Universidad que hoy nos acoge. De él, en el que posiblemente fue el período más importante de mi formación profesional, no sólo aprendí la importancia del rigor en el planteamiento y la importancia de la utilidad práctica de la investigación, sino que, y sobre todo, me contagió el gusto por el saber y me mostró, con su ejemplo, el modelo de profesor universitario que iba a servirme de referente el resto de mi vida profesional.

También estaré en deuda permanente con Juan Carlos Simó. Conocí a Juan durante mi estancia en Stanford, donde él era profesor y *Chairman* de la División de Mecánica Aplicada. Internacionalmente reconocido como una de las figuras mundiales en Mecánica Computacional, su trágico fallecimiento a los 45 años no impide que siga siendo uno de los investigadores más prolíficos y citados en su campo. De él aprendí la profundidad en el análisis matemático y la relación de éste con la física subyacente.

No puedo olvidar en este punto a mis compañeros y por siempre amigos que me han acompañado desde los principios en Sevilla y Madrid. Conviviendo o a distancia, con ellos he compartido situaciones felices y complicadas, proyectos comunes, discusiones inacabables y, sobre todo, una amistad cimentada sobre la confianza, el respeto mutuo y mi admiración por todos ellos. Gracias, Fede, Antonio, Jaime, Alfonso, Pepón, Rafael y José Antonio que nos dejó hace unos años.

Por supuesto, un agradecimiento especial merecen los miembros de mi grupo de investigación por su fidelidad, esfuerzo, convicción en los objetivos comunes y, aún más importante, por su amistad. Siempre lo digo porque lo creo firmemente: son ellos los artífices reales de los peque-

ños logros que hayamos podido conseguir como colectivo durante estos últimos años y, desde luego, los protagonistas de los desarrollos y resultados que les he mostrado en esta presentación. Son muchos y no puedo citarlos a todos personalmente, pero aun así, gracias, Bego, José Antonio, Manu, Miguel Ángel, Elías, David, José Félix, Fany, Amaya, Mari Ángeles, María José, Iciar, David, Javier, Jorge y al resto de nuestro querido GEMM.

Por supuesto, no puedo finalizar, sin agradecer, de forma especialísima a mi familia y amigos. A mi madre, hermanos, hijo y esposa. Todos, en uno u otro tiempo, han sufrido mis ausencias y desesperanzas momentáneas. Gracias especialmente a mi hijo Alberto por cumplir con su obligación de hijo rebelde, sensible y exigente y recordármelo continuamente, aunque le haya hecho mucho menos caso del que merecía. Gracias también a mi esposa, Conchi. Soy consciente de que nada hubiese sido capaz de hacer sin su apoyo y renuncia a muchas de sus propias metas personales. Es a vosotros dos, más que a nadie, a quien debo estar hoy aquí.

Finalmente, gracias a todos ustedes por su asistencia a este acto y por escuchar amablemente este obligado, aunque espero que no demasiado exigente, suplicio.

VIII. REFERENCIAS

- Adachi T., Osako Y., Tanaka M., Hojo M. y Hollister SJ. Framework for optimal design of porous scaffold microstructure by computational simulation of bone regeneration. *Biomaterials* 27: 3964–3972, 2006.
- Alastrue V., Calvo B., Peña E. y Doblaré M. Biomechanical Modelling of Refractive Corneal surgery. *J Biomech Eng-T ASME* 128(1): 150-160, 2005
- Alastrue V., Martínez, MA. y Doblaré M. On the application of nonlinear transformation to accurately integrate directional random distributions with small dispersion. (En revision).
- Ament C. y Hofer EP. A fuzzy logic model of fracture healing. *J. Biomech.* 33: 961-968, 2000.
- Ávalos I. La sociedad del conocimiento. *SIC* 617 296, 1999
- Bailón-Plaza A. y van der Meulen MCH. A mathematical framework to study the effects of growth factor influences on fracture healing. *J. Theor. Biol.* 212: 191-209, 2001.
- Barac DY., Reisner Y., Silberman M., Naama ZL., Danon A., Salomon O., Shoham M., Shilkrut M., Kostin S., Schaper J. y Binah O. Mechanical load induced by glass microspheres releases angiogenic factors from neonatal rat ventricular myocytes cultures and causes arrhythmias. *J Cell Mol. Med.*, 2007, doi:10.1111/j.1582-4934.2007.00193.x
- Beaupré GS., Orr TE. y Carter DR. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling-theoretical development. *Journal of Orthop. Res.* 8: 551-651, 1990
- Beloussov LV., Louchinskaia NN. y Stein AA. Tension-dependent collective cell movements in the early gastrula ectoderm of *xenopus laevis* embryos. *Dev. Genes Evol.* 210: 92–104, 2000
- Benyus, J. Biomimicry: Innovation Inspired by Nature. William Morrow, Nueva York 1997
- Bershadsky AD., Balaban NQ. y Geiger B. Adhesion-dependent cell mechanosensitivity. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 19: 677-695, 2003
- Bershadsky A., Kozlov M. y Geiger B. Adhesion-mediated mechanosensitivity: a time to experiment, and a time to theorize. *Curr. Opin. Cell Biol.* 18: 472-481, 2006
- Bischofs IB. y Schwarz US. Cell organization in soft media due to active mechanosensing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100: 9274–9279, 2003
- Brown TD., Pedersen DR., Gray ML., Brand RA. y Rubin CT. Towards an identification of mechanic parameters initiating periosteal remodelling: a combined experimental and analytic approach. *J. Biomechanics*, 23: 893-905, 1990
- Bueno E. El capital intangible como clave estratégica en la competencia actual. *Bol. Estudios Económicos* LIII 207-229, 2003
- Bynum TW. y Moor JH. The digital phoenix: how computers are changing philosophy. Blackwell Publishers Ltd. Oxford, 1998
- Byrne DP., Lacroix D., Planell JA., Kelly DJ. y Prendergast PJ. Simulation of tissue differentiation in a scaffold as a function of porosity, Young's modulus and dissolution rate: Application of mechanobiological models in tissue engineering. *Biomaterials* 28: 5544–5554, 2007.
- Cacho F., Elbischeger PJ., Rodríguez JF., Doblaré M. y Holzapfel GA. A constitutive model for fibrous soft tissues considering collagen fiber crimp. *Int J Nonlinear Mech* 42(2): 391-402, 2007

- Calvo B., Martínez MA. y Doblaré, M. On solving large strain hyperelastic problems with the natural element method.: *Int J Numer Meth Eng* 62 (2): 159-185, 2005
- Carter DR., Fyhrie DP. y Whalen RT. Trabecular bone density and loading history: regulation of tissue biology by mechanical energy. *Journal of Biomechanics* 20: 785-795, 1987
- Carter DR., Blenman PR. y Beaupré GS. Correlations between mechanical stress history and tissue differentiation in initial fracture healing. *J. Orthop. Res.* 6: 736-748, 1988.
- Carter DR., Beaupré GS., Giori NJ. y Helms JA. Mechanobiology of skeletal regeneration. *Journal of Clin. Orthop. Rel. Res.*, 1998
- Chuong CJ. y Fung YC. On residual stress in arteries. *ASME Journal of Biomechanical Engineering* 108: 189-192, 1986
- Claes LE. y Heigele CA., Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *J. Biomech.* 32: 255-266, 1999.
- Claes L., Augat P., Suger G. y Wilke HJ. Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *J. Orthop. Res.* 15(4): 577-584, 1997.
- Collet P., Uebelhart D., Vico L., Hartmann D., Roth M. y Alexandre C. Effects of 1 and 6 month space flight on bone mass and biochemistry in two humans. *Bone* 20:547-551, 1997
- Cowin SC. On the strength anisotropy of bone and wood. *ASME Journal of Applied Mechanics* 46: 832-838, 1979
- Cowin SC. y Moss, ML. in *Textbook of Tissue Engineering*. Lanza R., Langer R. y Chick W. (eds.). Academic Press, 723-738, 2000
- Cowin SC. The false premise in Wolff's law, in *Bone Mechanics Handbook*. Cowin SC. (eds.) CRC Press, Chapter 31, 2001.
- Cullinane DM. The role of osteocytes in bone regulation: mineral homeostasis versus mechanoreception. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 2: 242-244, 2002
- Discher DE., Janmey P. y Wang YL. Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. *Science* 310: 1139-1143, 2005.
- Doblaré M. y García-Aznar JM. Simulación del comportamiento óseo. Aplicación al diseño de implantes. *Informes de la Academia de Ingeniería* nº 3. Real Academia de Ingeniería, 2000
- Doblaré M. y García-Aznar JM. Application of an anisotropic bone-remodelling model based on a damage-repair theory to the analysis of the proximal femur before and after total hip replacement. *J Biomech*, 34(9): 1157-1170, 2001.
- Doblaré M. y García-Aznar JM. Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory. *J Biomech.* 35(1): 1-17, 2002.
- Doblaré M., García-Aznar JM. y Gómez-Benito, MJ. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Eng Fract Mech* 71 (13-14): 1809-1840, 2004.
- Doblaré M. y García-Aznar JM. On the numerical modeling of growth, differentiation and damage in structural living tissues. *Arch. Comput. Meth. Engng.* 11: 1-45, 2005.
- Einhor TA. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 355: S7-S21, 1998.
- Engler A., Bacakova L., Mewman C., Hategan A., Griffin M. y Discher D. Substrate compliance versus ligand density in cell on gel responses. *Biophys. J.* 86: 617-628, 2004.

- EUCOMED (2000) European Medical Technologies and Devices Industry Profile 2000
- Forwood MR. Inducible cyclo-oxygenase (COX-2) mediates the induction of bone formation by mechanical loading in vivo. *J Bone Miner Res.* 11(11): 1688-1693, 1996
- Franca LP, Tezduyar TE. y Masud A. (Eds) *Finite Element Methods: 1970's and Beyond*. CIMNE Publ. Barcelona, 2004
- Frost HM. Dynamics of bone remodelling. En *Bone biodynamics* 315-333. Boston. Little, Brown Co., 1964
- Fung YC. *Biomechanics. Mechanical properties of living tissues*. Springer-Verlag, 1993
- García-Aznar JM., Doblaré M., Seral B., Seral F., Palanca D. y Gracia L. 3-Dimensional Finite-Element Analysis of Several Internal and External Pelvis Fixations. *J Biomech Eng-T Asme* 122(5): 516-522, 2000
- García-Aznar JM., Rueberg T. y Doblaré M. A bone remodelling model coupling micro-damage growth and repair by 3D BMU-activity. *Biomech Model Mechanobiol.* (2-3): 147-67, 2005.
- Gardiner JC. y Weiss JA. Subject-specific finite element analysis of the human medial collateral ligament during valgus knee loading. *Journal of Orthopaedic Research* 21: 1098-1106, 2003
- Garikipati K., Arruda EM., Grosh K., Narayanan H. y Calve S. A continuum treatment of growth in biological tissue: the coupling of mass transport and mechanics. *J. Mech. Phys. Solids.* 52: 1595-1625, 2004
- Ghosh K., Pan Z., Guan E., Ge S., Liu Y., Nakamura T., Ren XD., Rafailovich M. y Clark RA. Cell adaptation to a physiologically relevant ECM mimic with different viscoelastic properties. *Biomaterials* 28: 671-679, 2007
- Gibbons M., Limoges C., Nowotny H., Schwartzman S., Scott P. y Trow M. *The new production of knowledge*. Sage Publ. Ltd., 1994
- Gómez-Benito MJ., García-Aznar JM., Kuiper JH. y Doblaré M. Influence of fracture gap size on the pattern of long bone healing: A computational study. *Journal of Theoretical Biology* 235(1): 105-119, 2005
- Gómez-Benito MJ., García-Aznar JM. y Doblaré M. Finite element prediction of proximal femoral fracture patterns under different loads. *ASME Journal of Biomechanical Engineering* 127(1): 9-14, 2005
- Goodship AE., Cunningham JL., Oganov V., Darling J., Miles AW. y Owen GW. Bone loss during long term space flight is prevented by the application of a short term impulsive mechanical stimulus. *Acta Astronaut.*, 43: 65-75, 1998
- Heidenreich E., Rodríguez JF., Gaspar F. y Doblaré M. Fourth-order compact schemes with adaptive time step for monodomain reaction-diffusion equations. *J Comput Appl Math* (en prensa)
- Henagulph S. Three Pillars of Transdisciplinarity, <http://www.goodshare.org/pillars.htm>, Montreal, 2000
- Hoger A. y Lubarda VA. On the mechanics of solids with a growing mass. *Int. J. Solids Struct.* 39: 4627-4664, 2002
- Hollister SJ., Maddox RD. y Taboas JM. Optimal design and fabrication of scaffolds to mimic tissue properties and satisfy biological constraints. *Biomaterials* 23: 4095-4103, 2002.
- Holtorf HL., Jansen JA. y Mikos AG. Modulation of cell differentiation in bone tissue engineering constructs cultured in a bioreactor. *Adv Exp Med Biol* 585: 225-241, 2006.

- Holzappel GA., Gasser TA. y Ogden RW. A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models. *J. Elasticity*, 61: 1–48, 2000.
- Huiskes R., Weinans H., Grootenboer HJ., Dalstra M., Fudala B. y Sloof TJ. Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *Journal of Biomechanics*, 20: 1135–1150, 1987
- Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*, 21: 2529–2543, 2000.
- Kelly DJ. y Prendergast PJ. Prediction of the optimal mechanical properties for a scaffold used in osteochondral defect repair. *Tissue Eng*, 12: 2509–2519, 2006.
- Kelly J. The third culture. *Science* 279 992–993, 1998
- Klein-Nulend J., van der Plas A., Semeins CM., Ajubi NE., Frangos JA., Nijweide PJ. y Burger EH. Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. *FASEB J.* 9: 441–445, 1995
- Kuhl E. y Balle F. Computational modeling of hip replacement surgery: Total hip replacement vs. hip resurfacing. *Tech. Mech.* 25: 107–114, 2005
- Kuhl E. y Steinmann P. Computational modeling of growth - Theory and numerics of geometrically nonlinear open systems. *Int. J. Numer. Meth. Eng.* 58: 1593–1615, 2003
- Kuhl E. y Steinmann P. Computational modeling of healing: an application of the material force method. *Biomechan. Model Mechanobiol.* 2: 187–203, 2004
- Kuiper JH. et al., Local mechanical signals and tissue oxygen level can explain callus formation and differentiation patterns during bone healing. *Proceeding of the 7th Annual Conference of the European Orthopaedic Research Society*, Barcelona, 95, 1997.
- Lacroix D. y Prendergast PJ. A mechano-regulation model for tissue differentiation during fracture healing analysis of gap size and loading. *Journal of Biomechanics* 35: 1163–1171, 2002
- Lauffenburger DA. y Horwitz AF. Cell migration: a physically integrated molecular process. *Cell* 84: 359–369, 1996
- Leatherdale WH. The role of analogy model and metaphor in science. *Amsterdam North Holland Publ. Co.* 1974
- Levy RN. y Rowe JW. Editorial comment. *Clin. Orthop* 316 2–4, 1996
- Lo CM., Wang HB., Dembo M. y Wang YL. Cell movement is guided by the rigidity of the substrate. *Biophys. J.* 79: 144–152, 2000
- Maloney WJ., Schmalzried T. y Harris WH. Analysis of long-term cemented total hip arthroplasty retrievals. *Clinical Orthopaedic Related Research* 405: 70–78, 2002
- Moreo P., Garcia-Aznar JM. y Doblaré M. Modeling mechanosensing and its effect on the migration and proliferation of adherent cells. *Acta Biomater* 4(3): 613–621, 2008
- Morin E. La Méthode. *La Nature de la Nature*. Seuil, Paris, 1977
- Namy, P., Ohayon J. y Tracqui P. Critical conditions for pattern formation and in vitro tubulogenesis driven by cellular traction fields. *J. Theor. Biol.* 202: 103–120, 2004
- Nicolas A., Geiger B. y Safran S. Cell mechanosensitivity controls the anisotropy of focal adhesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101: 12520–12525, 2004
- Nicolescu B. Gödelian Aspects of Nature and Knowledge. *Bulletin Interactif du Centre International de Recherches et Études transdisciplinaires* <http://perso.club-internet.fr/nicol/ciret/> .1998

- O'Connor JA., Lanyon LE. y MacFie H. The influence of strain rate on adaptive bone remodelling. *J. Biomech.* 15: 767-781, 1982
- Odgaard A., Kabel J., Van Rietberger B., Dalstra M. y Huiskes R. Fabric and elastic principal directions of cancellous bone are closely related. *Journal of Biomechanics* 30(5): 487-495, 1997
- Oster GF. Mechanical aspects of mesenchymal morphogenesis. *J. Embryol. Exp. Morph.* 78: 83-125, 1983
- Ott I HC., Matthiesen TS., Goh SK., Black LD., Kren SM., Netoff TI. y Taylor DA. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nature Medicine*. In Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturemedicine>, 2008
- Owen M. Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. In: Peck WA. editor: *Bone and mineral research*, London, Elsevier Science BV, 3: 1-25, 1985.
- Padian K., Carter DR. y Mikic B. Epigenetic mechanical factors in the evolution of long bone epiphyses. *Zoological Journal of the Linnean Society*, 123(2): 163-178, 1998
- Peña E., Calvo B., Martínez MA. y Doblaré M. An anisotropic visco-hyperelastic model for ligaments at finite strains: Formulation and computational aspects. *Int J Solids Struct* 44(3-4): 760-778, 2007
- Peña E., Calvo B., Martínez MA., Palanca D. y Doblaré M. Finite element analysis of the effect of meniscal tears and meniscectomy on human knee biomechanics. *Clinical Biomechanics* 20: 498-507, 2005
- Peña E., Martínez MA., Calvo B. y Doblaré M. On the numerical treatment of initial strains in biological soft tissues. *Int J Numer Meth Eng* 68(8): 836-860, 2006
- Peña R., Calvo B., Martínez MA., Palanca D. y Doblaré M. Influence of the tunnel angle in ACL reconstructions on the biomechanics of the knee joint. *Clin Biomech* 21(5): 508-516, 2006
- Pérez-del Palomar A. y Doblaré M. On the numerical simulation of the mechanical behaviour of articular cartilage. *Int J Numer Meth Eng* 67(9): 1244-1271, 2006
- Pérez-del Palomar A. y Doblaré M. Finite element analysis of the temporomandibular joint during internal excursion of the mandible. *J Biomech* 39(12): 2153-2163, 2006
- Pérez-del Palomar A., Calvo B., Herrero J., Lopez J. y Doblaré M. A finite element model to accurately predict real deformations of the breast. *Med. Eng. and Phys.* (En prensa)
- Pérez-Rigueiro L., Elices M., Plaza GR. y Guinea GV. Similarities and Differences in the Supramolecular Organization of Silkworm and Spider Silk. *Macromolecules* 40(15): 5360-5365, 2007
- Prendergast PJ., Huiskes R. y Søballe K. Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. *J Biomech*, 30: 539-548, 1997.
- Rezwan K., Chen QZ., Blaker JJ. y Boccaccini AR. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 27: 3413-3431, 2006.
- Rodríguez JF., Cacho F., Bea JA. y Doblaré M. A stochastic-structurally-based three dimensional finite-strain damage model for fibrous soft tissue. *J Mech Phys Solids* 54(4): 864-886, 2006
- Saez A., Buguin A., Silberzan P. y Ladoux B. Is the mechanical activity of epithelial cells controlled by deformations or forces?. *Biophys. J.* 89: 52-54, 2005
- Sanz-Herrera JA., García-Aznar JM. y Doblaré M. Micro-macro numerical modelling of bone regeneration in tissue engineering. *Comput Methods Appl Mech Engrg*, (En prensa).

- Sanz-Herrera JA., García-Aznar JM. y Doblaré M. A mathematical model for bone tissue regeneration inside a specific type of scaffold. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. (En prensa).
- Schwarz US., Erdmann T. y Bischofs IB. Focal adhesions as mechanosensors: the two-spring model, *Biosystems* 83: 225–232, 2006
- Skalak R. y Fox CF. *Tissue Engineering. Proceedings for a Workshop held at Granlibakken, Lake Tahoe, California*. Alan Liss, New York, 1988.
- Snow CP. *The Two Cultures*. Cambridge University Press, Cambridge. The Cano Edition, 2000.
- Suresh S. Biomechanics and biophysics of cancer cells, *Acta Biomater* 3 413–438, 2007
- Turner CH., Takano Y., Owan I. y Murrell GA. Nitric oxide inhibitor L-NAME suppresses mechanically induced bone formation in rats. *Ann. J. Physiol.* 270: 639–643, 1996
- Vallet-Regí M. Current Trends on Porous Inorganic Materials for Porous Applications. *Chem. Eng. J.* 137: 1–3, 2008
- van der Zwaag S. *Self Healing Materials: An Alternative Approach to 20 Centuries of Materials Science*. Springer Series in Materials Science, 2007.
- Verbogt O., Gibson GJ. y Schaffer MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodelling after fatigue in vivo. *J. Bone Miner. Res.* 15: 60–67, 2000
- Wang N., Naruse K., Stamenović D., Fredberg JJ., Mijailovich SM., Tolić-Nørrelykke IM., Polte T., Manix R. y Ingber DE. Mechanical behavior in living cells consistent with the tensegrity model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98: 7765–7770, 2001
- Warnke PH., Springer ING., Wiltfang J., Acil Y., Eufinger H., Wehmoller M., Russo PAJ., Bolte H., Sherry E., Behrens E. y Terheyden H. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. *Lancet* 364:766–770, 2004
- Webb B. A Framework for models of biological behaviour. *Int. J. of Neural Systems* 9(5): 375–381, 1999
- Wells RG. The role of matrix stiffness in regulating cell behavior. *Hepatology*, 47: 1394–1400, 2008.
- Wertheim MG. Memoire sur l'elasticite et la cohesion der principaux tissus du corps humain. *Ann. Chim. Phys.* 21:385–414, 1847
- White SR., Sottos NR., Moore J., Geubelle P., Kessler M., Brown E., Suresh S. y Viswanathan S. Autonomic healing of polymer composites. *Nature*, 409: 794–797, 2001.
- Wolff J. Das Gesetz der inneren Transformation der Knochen bei pathologischen Veränderungen der äusseren Knochenform. *Sitzungsber Preuss. Akad. Wisse* 22: 475–496, 1884
- Wong JY., Velasco A., Rajagopalan P. y Pham Q. Directed movement of vascular smooth muscle cells on gradient-compliant hydrogels. *Langmuir* 19: 1908–1913, 2003
- You L., Cowin SC., Schaffer MB. y Weinbaum S. J. *Biomechanics*, 34: 1375–1386, 2001

Notas

¹ Ya lo está siendo en algún caso.

² Es una feliz coincidencia que este acto coincida con la celebración de la Exposición Universal de Zaragoza, que tiene como objetivo contribuir a la concienciación de la Humanidad respecto de algunos de los retos indicados, especialmente, el mantenimiento de la biodiversidad y estabilidad del planeta.

³ A modo de ejemplo, de acuerdo con el informe de la EUCOMED [EUCOMED, 2000], el volumen del mercado nacional del sector de productos sanitarios era en ese año de 4.072 M€, debiendo estar en este momento cercano a los 6.000 M €.

⁴ En España supuso un gasto del 7,7% del PIB nacional en 2006.

⁵ Este acoplamiento entre Mecánica y Biología quedará patente en las secciones siguientes. Sin embargo, nos mantendremos en este apartado en un espacio de tiempo lo suficientemente corto para que las modificaciones de la composición y estructura sean mínimas y además, haremos abstracción de las causas que condujeron a tal estructura y a las propiedades mecánicas asociadas, así como de su posible evolución futura.

⁶ Nótese que este modelo está concebido para células adherentes, independientemente de la naturaleza del sustrato sobre el que se encuentran: cultivadas sobre sustratos elásticos planos, sobre hidrogeles, en la superficie de un andamiaje tisular o ancladas a la MEC de un tejido conectivo.

⁷ Para aplicaciones diferentes, el procedimiento es muy similar.

⁸ Un solo pasaje puede multiplicar por 10 el número inicial de células.

CONTESTACIÓN

EXCMO. SR. D. ENRIQUE ALARCÓN ÁLVAREZ

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Ingeniería
Excmos. Sres. Miembros de la Mesa Presidencial
Excmos. Sres. Académicos
Señores y señoras, queridos amigos

Permítanme en primer lugar expresar mi satisfacción porque la Junta de Gobierno de la Real Academia haya seleccionado para este acto a la Universidad de Zaragoza, que siempre se ha distinguido por el apoyo a nuestra Institución.

A ello se une el sentimiento de gratitud por haberme designado para responder al discurso de ingreso del Profesor Doblaré, cuya trayectoria he tenido la fortuna de seguir desde su etapa estudiantil.

En su discurso Manuel se ha referido a mí como uno de sus maestros y eso me da pie para comenzar mis palabras con una cita de Santiago Ramón y Cajal, orgullo de esta Universidad y ejemplo perenne para todos, cuando dice que “La más pura gloria del maestro consiste, no en formar discípulos que le sigan, sino sabios que le superen”¹.

Aunque su extraordinario discurso basta para calificarlo como sabio, es mi tarea añadir algunos datos adicionales que lleven a su convencimiento la veracidad de ese aserto.

I. El tema

Entre el cuerpo humano y las máquinas existe una relación recurrente desde que aquéllas comenzaron a fabricarse. Quiero decir que la inspiración para ciertos inventos viene de la observación de nuestro cuerpo y, recíprocamente, se pretende que algunos de ellos contribuyan a mejorar el funcionamiento de partes de aquél.

Esa relación mútua es enormemente enriquecedora pues implica, para los que nos dedicamos a la mecánica, no sólo problemas de interpretación y aplicación sino también una mejora del conocimiento ante los problemas

que la Medicina nos plantea que pueden impulsarnos a revisar los paradigmas básicos de nuestra especialidad.

Doblaré indica que podría haber titulado su lección haciendo referencia a la **M**ecánica de **M**ateriales y el **M**odelado **M**atemático en **M**edicina.

Puesto que, en su Escuela de origen, escogió la especialidad de **M**áquinas imagino que las mayúsculas en las iniciales de esas cinco palabras clave son un homenaje subliminal a las cinco máquinas elementales de Herón de Alejandría aunque, cuando empieza a describir la Historia Antigua, prefiere arrancar del dedo del pie de una momia egipcia.

La Biofísica siempre ha sido frontera entre las ciencias mecánicas y las aplicaciones y así lo reconocía un interesantísimo estudio, ya clásico, preparado por el Institut de France y la Académie des Sciences en que se exponía al presidente Giscard la repercusión de las ciencias mecánicas en el porvenir industrial de Francia².

Allí se habla de casi todos los temas que era preciso desarrollar: fisiopatología, prótesis y órganos artificiales, métodos de exploración y auscultación, biometrología, etc.

Se planteaba también una crítica despiadada a la situación francesa, que no dejaba de ser aplicable en nuestro país: separación de especialidades en centros distintos, debilidad industrial, multiplicidad de organismos administrativos responsables, etc., y se pedía la creación de centros mixtos en que llevar a cabo una investigación aplicada con vocación clínica que se reflejase en cursos de doctorado mixtos también.

El énfasis en la necesidad de llegar a la aplicación me permite insistir en que ésa es justamente la labor de la ingeniería y por ello, el planteamiento de la biofísica como ingeniería que ha hecho el nuevo académico está en absoluto de acuerdo con el lema de la Real Academia de Ingeniería que, como saben ustedes es, en traducción libre, "Ciencia e ingenio para el hombre".

No deja de ser interesante también el énfasis de Doblaré en la transdisciplinariedad. En su magistral *Historia de la Mecánica*³, Ernest Mach en 1883

daba la voz de alarma: "... La división del trabajo, la limitación de un investigador a un dominio, la investigación de ese dominio como tarea vital, son condiciones necesarias para un fecundo desarrollo científico... Pero al mismo tiempo, en ellas reside el peligro de sobreestimar el medio que se está utilizando constantemente, que no siendo más que un instrumento acaba reputándose como el objeto propio de la ciencia".

Este sentimiento de incomunicación debido a la subdivisión del trabajo condujo a algunas catástrofes ingenieriles y a la necesidad de promover los equipos multidisciplinares. Ahora el profesor Doblaré propone un paso más y el problema es que no todos estamos dotados de su capacidad para recorrer ese camino tan exigente.

Como él mismo ha indicado en su discurso, existen en nuestra Institución miembros entre cuya actividad está la investigación de los materiales biológicos, como la profesora Vallet, que dirige el área de Bioingeniería de nuestro *Diccionario Español de Ingeniería*. La presencia del nuevo Académico permitirá potenciar en la RAI, lugar de encuentro y análisis de problemas necesitados de todas las especialidades de la ingeniería, el conocimiento y reflexión sobre un envite en que tanto nos va.

El discurso

En estos tiempos de oscuridades premeditadas y falta de precisión en el lenguaje ("Hoy en día ser inteligible es cometer un delito" decía Oscar Wilde), la presentación del profesor Doblaré ha sido un chorro de aire fresco que nos permite hacernos una idea del problema, pero también de la complejidad de los planteamientos y del esfuerzo y tesón que es necesario aplicar para superar los retos.

Y es que, para poder contribuir a la investigación transdisciplinar, lo primero que hay que hacer es tener algo que decir en la propia área de trabajo.

El lema de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza a la que pertenece el profesor Doblaré es, "Busco la verdad mediante la mente y el esfuerzo" o lo que es lo mismo, en versión libre, el esquema científico de interpretar y medir.

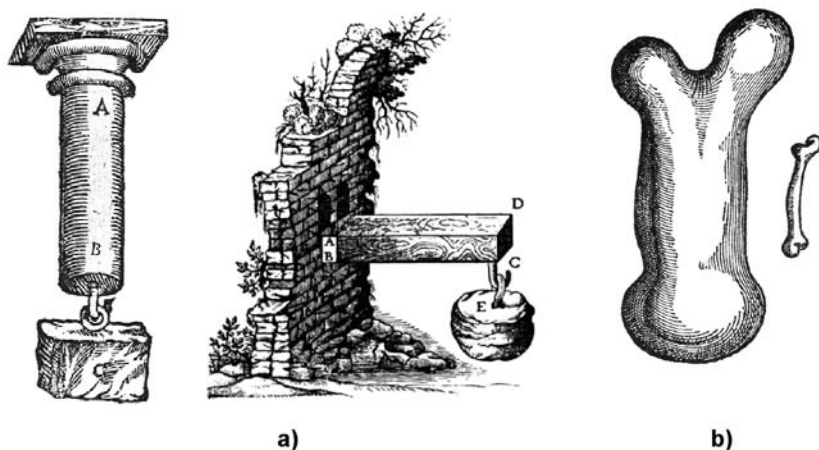


Figura 1.

Aunque dilucidar qué debe ser antes nos llevaría a una infecunda discusión bizantina, creo que nada se puede hacer si no se tiene un esquema de interpretación que permita saber qué magnitudes hay que medir.

Por ello opino que no se puede hablar de aplicaciones reales de la mecánica de los medios continuos al campo biológico hasta mediados del S. XIX.

Con buena voluntad siempre se pueden encontrar precedentes como nos muestra el profesor Doblaré. Es verdad que Galileo en su *Diálogo de las dos nuevas ciencias*⁴ (una de las cuales se llama ahora Resistencia de Materiales), usa sus análisis de tracción y de flexión (figura 1.a) para aplicar las leyes de semejanza dimensional y demostrar la imposibilidad de una simple homotecia entre los esqueletos “de hombres, caballos u otros animales pues ello sólo podría ser posible bien empleando un material más rígido y resistente que el habitual o aumentando el tamaño hasta el punto que la forma y aspecto aparece monstruoso” lo que acompaña con un dibujo mil veces reproducido (figura 1.b) y con una cita del *Orlando Furioso* de Ariosto en una exhibición afortunada de dominio de lo que ahora llamamos “dos culturas”.

Pero, aunque el padre de la ciencia positiva habla de materiales, nunca utiliza una ley de comportamiento en el sentido que hoy la conocemos.

Fue preciso que pasaran siglos para que se estableciese el cálculo diferencial e integral, se intensificasen magnitudes auxiliares como tensiones y deformaciones relacionadas con los conceptos de equilibrio y compatibilidad y se arrancase con la teoría de Elasticidad de Cauchy, quien define una ley lineal que relaciona los tensores de tensión y deformación mediante constantes determinables experimentalmente.

A partir de este momento se produce la gran explosión y el siglo XIX ve aparecer también las teorías de plasticidad, fluencia, relajación, termoelasticidad y sus interacciones con campos eléctricos y magnéticos.

Y es curioso hacer notar que, como en la anécdota motivadora de los nuevos afanes del profesor Doblaré, son los profesionales de la medicina quienes se acercan al campo emergente de la mecánica del continuo para buscar respuestas.

Tomaré como ejemplo uno de los sabios citados por Doblaré, Guillaume Wertheim (1815-1861), médico austriaco graduado en Viena en 1839 que atraído por la necesidad de cuantificar fenómenos se trasladó a París un año después donde, aprovechando la fortuna familiar, no tuvo dificultades para financiarse su estancia en los laboratorios de l'École Polytechnique y el College de France. Allí inició la travesía del desierto que le permitió imponerse en los conceptos nacientes y transformarse, desgraciadamente para la ciencia, en "un Faraday sin un Maxwell" como dice de él James Bell⁵.

Para identificar los problemas que tuvo e intentar sacar alguna lección aprovechable para hoy, conviene fijarse en las fechas de que hablamos y en los personajes que eran sus interlocutores.

El concepto de tensión surge con Cauchy en 1822, las *Leçons* de Navier son de 1826, los *Exercices* de Cauchy de 1827; 1828 es el año en que a Poncelet se le ocurre dibujar, por primera vez en la historia, un diagrama tensión-deformación y también aquel en que Poisson plantea su teoría de fuerzas intermoleculares y la hipótesis del coeficiente que lleva su nombre con un valor $1/4$ universal para todos los materiales. En 1839 aparece la memoria de Green sobre la propagación de ondas en medios acotados y en 1845 la de Stokes sobre los cuerpos elásticos. El primer tratado de Elasticidad, el de Lamé, es de 1852 y en él ya se recoge el rechazo a la teoría de Pois-

son basándose en los resultados de Wertheim y la elección de una ley de comportamiento con los dos parámetros λ y μ .

En este escenario tan competitivo la primera *Memoria* de Wertheim es de 1842 (¡tan sólo dos años después del inicio de su reconversión!) y contiene las primeras medidas rigurosas de los módulos de Young de diferentes materiales teniendo en cuenta efectos termoelásticos, la influencia del tiempo, la fluencia, los campos eléctricos, y magnéticos, etc. Esa línea lo llevó a intentar demostrar más tarde que, puestos a escoger un coeficiente de Poisson universal, el menos erróneo sería el valor $1/3$.

La demostración de los errores del poder establecido lo llevó a sufrir ataques despiadados, entre los que cabe citar los de autoridades del peso de Clausius y Maxwell, al fracaso de sus intentos de entrada en la Académie des Sciences y, finalmente, a un estado de depresión que con 46 años le condujo al suicidio arrojándose desde lo alto de la torre de la Catedral de Tours el 22 de enero de 1861, apenas veinte años después de su llegada a París. Entre sus contribuciones hay que citar su doctorado en Física en 1853 donde planteó las bases científicas de la fotoelasticidad cuantitativa y una Ley que lleva su nombre en todos los tratados sobre el tema.

Según Bell, las *Memorias* de Wertheim⁶ hicieron que la experimentación en mecánica de los medios continuos pasase de ser una colección de hechos aislados, malamente definidos y generalmente irreproducibles a convertirse en lo que hoy entendemos como una ciencia experimental.

La *Memoria*, con la que considero que se inicia la biomecánica cuantitativa, fue presentada a la Academia Francesa el día de los Inocentes de 1846 (fecha ciertamente premonitoria de su destino). En ella estudia los huesos, tejidos, músculos, arterias y nervios en función de la edad, sexo y pérdida de fluidos causada por el tiempo transcurrido desde la muerte hasta el ensayo. Utilizó el producto de la disección de 8 cadáveres, 4 masculinos y 4 femeninos y la figura 2 es una representación gráfica moderna de los resultados contenidos en sus tablas numéricas.

Para su interpretación propuso una ley no lineal de tipo hiperbólico que todavía es útil en algunos materiales y observó el efecto de la fluencia que Weber había llamado efecto post elástico en sus experimentos con la seda.

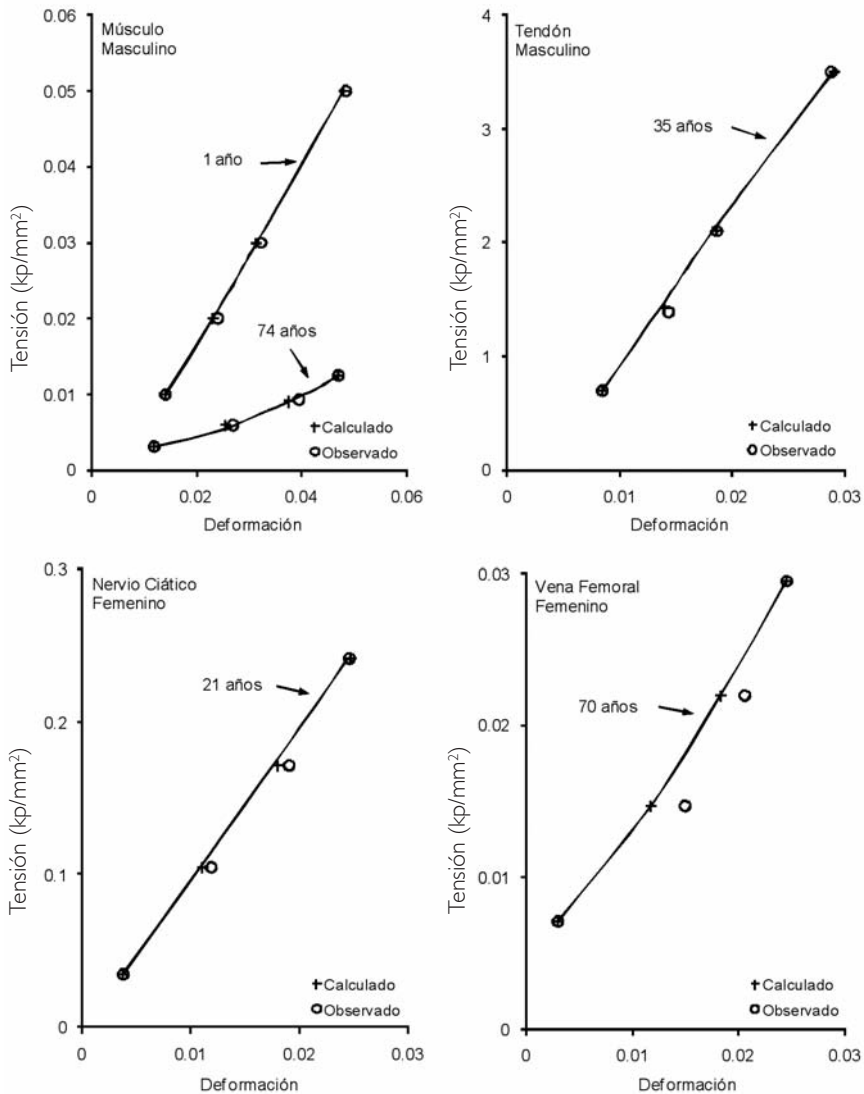


Figura 2. Los primeros ensayos de en tejidos humanos. Wertheim (1847).

Basándonos en la experiencia vital de Wertheim podríamos sintetizar las dificultades que se experimentan con la transdisciplinariedad y aventurar que se pasa por las siguientes fases:

- Detección de un vacío en el conocimiento.
- Comprensión de nuevos objetivos, métodos y lenguajes.
- Alcance y, a ser posible, superación del estado del arte.

- d. Admisión como un igual por los expertos del nuevo campo.
- e. Establecimiento de una nueva doctrina.
- f. Creación de una escuela.

Dirán ustedes que todas estas etapas, salvo quizá la segunda y la cuarta, son típicas también para los que trabajan en su propia área de conocimiento. Ello es tan cierto que me permite recordar otra historia ejemplar en un área, la poroelasticidad, fundamental para la representación del comportamiento de las estructuras vivas.

Como decía Claude Bernard en 1865 en su *Introducción al estudio de la Medicina experimental*, la independencia que posee el organismo respecto al medio exterior; (lo que luego Walter Cannon, en 1929, llamaría *homeostasis*) se debe a que "... los tejidos están protegidos por un verdadero medio interno constituido, sobre todo, por los líquidos que circulan por el cuerpo".

Esta interacción sólido-fluido es típica de la mecánica de medios porosos como el suelo y empezó a ser comprendida con los estudios de Paul Fillunger (1853-1937), profesor en Viena en los años 30 del siglo pasado, incorporándose a la práctica de la ingeniería civil con las publicaciones de Karl Terzaghi (1883-1963), también austriaco, que decidió modelarla acudiendo a un planteamiento lineal de la difusión de las presiones intersticiales siguiendo caminos paralelos a las ecuaciones representativas de la difusión del calor:

Desde el punto de vista de sus caracteres personales, Terzaghi era un hombre con enorme facilidad para relacionarse socialmente y explotar sus éxitos teóricos en la vida profesional como ingeniero. Fillunger, por el contrario, era un profesor encerrado en su investigación que reaccionó desabridamente al observar las limitaciones de la teoría de Terzaghi, provocando un conflicto en la estructura universitaria⁷. Los árbitros designados para resolver la polémica fueron incapaces de observar que Fillunger había abierto una nueva vía y le quitaron la razón basándose en algunos errores de formulación, lo que produjo de nuevo una resolución trágica cuando Fillunger y su esposa Margarete se suicidaron.

No es que yo pretenda con estas dramáticas historias deshacer el efecto estimulante que las palabras del profesor Doblaré ha dirigido a los jóvenes. Pero éstos deben ser conscientes que tanto lo que pudiéramos llamar "racismo pro-

fesional" en el caso de Wertheim, como la resistencia del saber establecido a nuevas ideas, ejemplificado por la historia de Fillunger, siguen existiendo. De modo que me permito recomendarles un cierto distanciamiento, tanto respecto a éxitos como a fracasos, para que su equilibrio vital se mantenga.

Volviendo a la historia de la bioingeniería me gustaría recordar una obra, inicialmente publicada en 1917, que se reimprime periódicamente y que siempre se lee con gusto. Me refiero al estudio de D'Arcy Thompson sobre *El crecimiento y la forma*⁸.

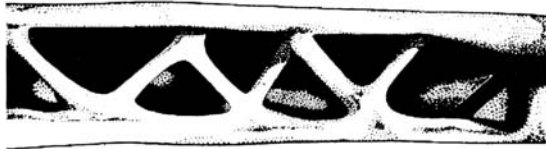
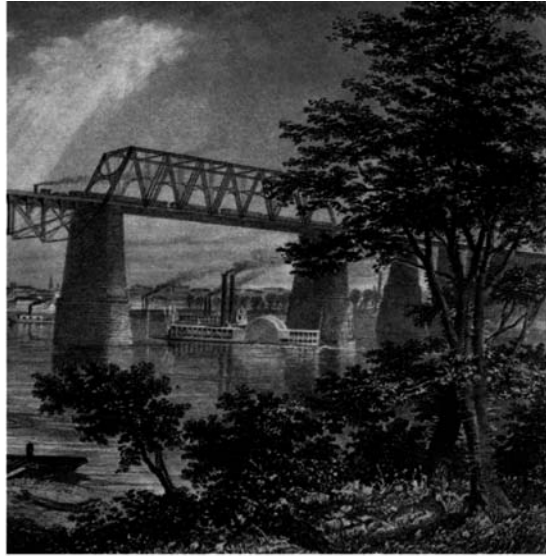


Figura 3. Viga Warren en el puente de Louisville (E.P. Brandard) y hueso metacarpiano del ala de un buitre (según O. Prochnow).

En ella se hace referencia a la anécdota de la visita de Culmann, el creador de la estática gráfica que, en 1866, al entrar en la sala de disección de Meyer, cuando vio las trabéculas del metatarsiano que había seccionado el anatomista, identificó su geometría con la disposición de las isostáticas en una pieza elástica. Doblaré incluye en su presentación la figura 18 que se maneja habitualmente en esta leyenda.

D'Arcy Thompson hace un intento de trasposición de los métodos de la teoría de estructuras para analizar el sentido funcional de algunas observaciones como la del hueso metacarpiano del ala de un buitre que compara con una celosía tipo WARREN (figura 3).

En España pocas personas prestaban atención a estos temas. Queda en mi memoria la conferencia que dio uno de los jóvenes profesores de mi

“alma mater” al retornar de su estancia en Stanford a finales de los 60. Fue muy instructiva su descripción del avance imparable del método de los elementos finitos pero la noticia sensacional se produjo cuando nos habló de la reconversión del profesor de mecánica de los medios continuos más famoso de CALTECH, Y.C. Fung, que había decidido dedicarse a los problemas biofísicos apoyándose en experimentos sobre animales.

A quien, por aquellas fechas, era el catedrático establecido, eminente por otro lado en aquello que sabía, sólo se le escuchó un comentario despectivo sobre la pérdida de tiempo de los profesores con dedicación exclusiva, pero a los que entonces éramos jóvenes y, para ser justo, teníamos menos obligaciones profesionales y burocráticas, nos hizo meditar:

Si me permiten una confesión personal, eso me hizo acudir a una conferencia que dio en el Instituto “Eduardo Torroja de la Construcción” el doctor en Medicina Luis de Macorra alrededor de 1970. El título era muy sugestivo “El cráneo, edificio singular” y en él se exponían las ideas, forzosamente imprecisas desde el punto de vista técnico, sobre la importancia de las fuerzas de masticación en la forma del cráneo.

Una vez más, el médico solicitó la ayuda de los ingenieros y, al final de la conferencia, sólo mi padre intelectual, el profesor Miguel A. Hacar, y yo mismo nos ofrecimos a intentar el estudio estructural de la mandíbula.

Doblaré habla de su inconsciencia al creer hace 10 años que el encargo del Dr. Palanca iba a ser de sencilla resolución. Pero Doblaré, hace 10 años, ya era reconocido en todo el mundo como una autoridad en la Mecánica de los medios continuos.

Por el contrario, en 1970 mi preocupación era la “Historia del Arte” de la que era profesor en la Escuela de Caminos de Madrid y toda mi capacidad de cálculo (manual por supuesto) se reducía a los trucos de un método iterativo que me habían enseñado allí.

De repente me vi enfrentado al desafío de una estructura tridimensional, sometida a cargas que no estaban cuantificadas, con condiciones de contorno imposibles de fijar; articulaciones viscoelásticas, fluidos por todas partes, anisotropía..., etc.

Arrastrado por Hacar y Macorra contribuí a fundar la Asociación Española de Biofísica, registrada legalmente en 1971, pero comprendí que, si no quería acabar siendo un dilatante, debería prepararme para el reto que se me había planteado.

Para ello hice variar mi trayectoria vital, lo que me condujo a la Cátedra de Resistencia de Materiales de la Escuela de Ingenieros de Sevilla donde, como decía al principio de la charla, conocí a una generación sin par de jóvenes investigadores de las que obtuve la solución a mis primeras inquietudes de profesor novel: cómo investigar, cómo crear un grupo, qué es un profesor universitario y cómo cooperar con la industria en temas punteros.

Es verdad que, salvo para un estudio ocasional sobre la mitosis celular; no he vuelto a tratar temas bioingenieriles pero, tras la exposición del profesor Doblaré, puedo recurrir a la excusa del abad nuevo de Cardeña ante el Cid (Romance 24) "Si no derroté reyes moros, engendré a quien lo hiciera".

La persona

Como decía más arriba, conocí a Doblaré como alumno en 1975, cuando él tenía 19 años. Desde el principio destacó poderosamente por su inteligencia, su capacidad de trabajo y su ilusión. Frente a los alumnos brillantes que critica Cajal, cuya luz se extingue al terminar la carrera, la del profesor Doblaré no ha dejado de aumentar. Siguió destacando cuando comenzó su carrera universitaria como investigador; a pesar de estar dentro de un grupo excepcional e irrepetible, y asimiló las virtudes de todos sus compañeros, hoy figuras eminentes de la Mecánica del Continuo.

Fue al contemplar su progresión cuando comprendí la frase de Cajal "Los genios, como las cumbres más elevadas, surgen solamente en las cordilleras".

En el nuevo Académico predomina la polivalencia. Lo hemos visto dominar temas extraordinariamente distintos y hacer aportaciones en todos ellos. Su formación se ha completado en grupos de investigación de las Universidades de Southampton y Stanford así como en el Courant Institute de Nueva York.

Como profesor era arrollador: Recuerdo que, cuando obtuvo su primera plaza de profesor adjunto a los 25 años, uno de los catedráticos del tribunal salió angustiado de su lección magistral diciendo “Menos mal que ha terminado, ¡que tensión!, ¡creí que me iba a sacar a la pizarra!”.

Tanto para sus alumnos como para sus compañeros siempre ha destacado su disposición a ayudar y, esperamos que esa entrega generosa de su tiempo se siga produciendo en nuestra Institución.

Llegó a la Universidad de Zaragoza como profesor Agregado en 1984 con 27 años y puede decirse que era el hombre adecuado en el momento adecuado pues, hasta 2006, fue el único catedrático del área, lo que le obligó a ser protagonista de la organización de las enseñanzas, creación del programa de doctorado, preparación de textos, etc.

Además de la creación del Grupo de Mecánica Estructural y Modelado de Materiales, les recuerdo que fue durante cinco años el director fundador del Instituto Universitario de Ingeniería de Aragón (I 3 A) y es el actual Director del Centro Nacional de Investigación Biomecánica en Red sobre Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN).

Gracias a su esfuerzo y al de sus colaboradores del campo médico hoy tiene en vías de resolución nuestro país todos los problemas a que hacía referencia el informe de l' Academie des Sciences que comenté al principio de la charla.

Los índices de su rendimiento científico son impresionantes si se comparan con los habituales en el área, incluso si se reparten a lo largo de todo su vida profesional. Por ejemplo, desde que es doctor el número medio anual de artículos en revistas del máximo nivel es superior a 3, número que se duplica si incluyen revistas no indexadas.

Su capacidad de atracción de estudiantes notables y su participación en temas punteros de investigación se reflejan en el hecho de haber dirigido o participado en todo tipo de proyectos nacionales, internacionales e industriales, en poseer dos patentes en explotación y en haber dirigido 25 tesis doctorales en los 25 años posteriores a la lectura de la suya propia.

Como ven ustedes, el profesor Doblaré es la persona más adecuada por conocimientos, por edad, por capacidad y por inteligencia para sacar adelante la difícil aventura de la transdisciplinariedad y harán bien las Instituciones y la Industria Nacional en apoyarlo.

Por su parte, la Real Academia de Ingeniería, como lugar de encuentro de ese concepto de intercambio y análisis de problemas complejos desde todos los puntos de vista, se complace en recibirlo con la seguridad de que su presencia contribuirá a impulsar sus actividades en una rama fundamental del conocimiento.

Cerraré la charla con una anécdota personal que muestra hasta qué punto sus pares consideran no sólo la amistad, sino la vecindad cotidiana del profesor Doblaré.

La historia se remonta a 1983, cuando Manuel retornaba a su despacho de Madrid tras la estancia de un año en el Courant Institute of Mathematical Sciences de Nueva York.

Era un despacho compartido con otro profesor, algo más joven, que tenía la mala costumbre de encender un pitillo tras otro.

El profesor Doblaré se había acostumbrado durante su estancia americana a un ambiente limpio por lo que, al cabo de pocos días, vino a pedirme que lo cambiase a otro despacho pues era incapaz de trabajar entre nubes de nicotina.

Su compañero de despacho, gran profesor e ingeniero también, al comunicarle el problema juró que prefería dejar de fumar antes que perder la compañía y el sabio consejo del nuevo Académico. Y así lo cumplió entonces para paz y felicidad de nuestro grupo. He de confesar, sin embargo, que desconozco si el traslado del Profesor Doblaré a Zaragoza ha provocado una recaída de aquel profesor y, en consecuencia, un potencial problema de ingeniería biomédica en Madrid.

Manuel, sé bienvenido.

Notas

¹ Santiago Ramón y Cajal: "Reglas y consejos sobre investigación científica". Los tónicos de la voluntad, 1941. Edición de Colección Austral. Espasa Calpe 1991.

² Institut de France, Académie des Sciendes: "Les Sciences mecaniques et l'avenir industrial de la France". Rapport au Président de la République. La documentation française, 1980.

³ Ernst Mach: "Die Mechanik in ihrer Entwicklung historich – kritisch dargestellt" 1883 "Desarrollo histórico-crítico de la Mecánica" Versión de Espasa Calpe argentina S.A. 1949.

⁴ Galileo Galilei: *Discursi e Dimostrazioni Matematiche, intorno à due nuove scienze attenenti alla Meánica & I Movimenti locali*. Elzevier 1638.

⁵ James Bell: "The experimental foundation of Solid Mechanics" Vol VI a/ I. *Encyclopedia of Physics*. Springer 1973.

⁶ Guillame Wertheim: "Memoire sur l'élasticité et la cohésion des principaux tissus du corps humaine" Annales de Chimie et de Physique, 21, 385-415 1847 (Presentado en 1846).

⁷ Reint de Boer: *The engineer and the scandal*. Springer 2005.

⁸ D'Arcy W. Thompson: *On growth and form*. 1917 Reediciones en Oxford U.P y Cambridge U.P. Versión española en Blume. 1980.

